

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1961

THÈSE

N°

674

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

par

Bernard VASSEUR

né le 27 Février 1929 à ABBEVILLE (Somme)

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le :

HISTAMINE ET MECANISME PHYSIOLOGIQUE
DE L'EXCITATION DES CELLULES PARIETALES

Président: M. J. L. PARROT, Professeur

ÉDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE - PARIS-V^e

1961

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1961

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

par

Bernard VASSEUR

né le 27 Février 1929 à ABBEVILLE (Somme)

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le :

HISTAMINE ET MECANISME PHYSIOLOGIQUE
DE L'EXCITATION DES CELLULES PARIETALES

Président: M. J.L. PARROT, Professeur

ÉDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE - PARIS-V^e

ANNÉE 1901

DIPLOME D'ÉTAT

par

BERNARD VASSIER

de l'École de Médecine de l'Université de Paris

Ancien Directeur des Hôpitaux de Paris



Présentée et soutenue le 10 Mars 1901

RECHERCHES SUR L'ÉNERGIE
DE L'EXCITATION DES CELLULES NERVEUSES

Présentée par M. J. VAN DER KAM, Docteur en Médecine

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

PROFESSEURS

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Debré (R.), Gastinel (P.), Guillaumin (G.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Loeper (M.), Marion (G.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Olivier (E.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutailis, Richet (C.), Strohl (A.), Tanon (L.).

DOYEN Léon BINET.

Membre de l'Institut

ASSEESSEUR. Jean VERNE.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	JAYLE (M. F.)
» » (Prof: à titre personnel)	ETTORI (J.)
» » (Prof: à titre personnel)	SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
» » (Prof: à titre personnel)	BOURLIERE (F.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M.)
Cliniques chirurgicales	SICARD (A.)
Beaujon	N.
Cochin	PATEL (J.)
Hôtel-Dieu	CORDIER (G.)
Pitié	GOSSET (J.)
Saint-Antoine	MOULONGUET (P.)
Salpêtrière	LORTAT-JACOB (J.-L.)
Tenon	FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)	GAUDART-D'ALLAINES (F. de)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	MATHEY (J.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec)	DECOURT (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	LAMY (M.)
Clinique de génétique médicale (Enfants-Malades)	FUNK-BRENTANO (P.)
Clinique gynécologique (Broca)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (St-Louis)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	DELAY (J.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Ste-Anne)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	N.
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	LENÈGRE (J.)
Boucicaut	SOULIÉ (P.)
Broussais	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Cochin	BROUET (G.)
Cochin	BARIÉTY (M.)
Hôtel-Dieu	DREYFUS (G.)
Pitié	KOURILSKY (R.)
St-Antoine	DEBRAY (G.)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	GENNES (L. de)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	DEROT (M.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DAVID (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	GARCIN (R.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales	MERGER (R.)
Baudelocque	VARANGOT (J.)
Foch (Suresnes)	RENARD (G.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	AUBRY (M.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	LELONG (M.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	MARIE (J.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (St-Vincent-de-Paul)	BERNARD (E.)
Clinique de pédiatrie Sociale (Enfants-Malades)	MICHAUX (L.)
Clinique de pneumo-phthisiologie (Laënnec)	COSTE (F.)
Clinique psychiatrique infantile (Salpêtrière)	DECHAUME (M.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	N.
Clinique stomatologique (Pitié)	LEMAIRE (A.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	N.
Clinique thérapeutique médicale (St-Antoine)	GIROUD (A.)
Clinique urologique (Cochin)	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
Embryologie	SÈZE (S. de)
» » (Prof: à titre personnel)	VERNE (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	
Histologie	

Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	MM. TURPIN (R.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P.)
» » (Prof ^r à titre personnel)	DEPARIS (M.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	PIÉDELIEVRE (R.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	GALLIARD (H.)
» (Prof ^r à titre personnel)	BRUMPT (L. C.)
Pathologie chirurgicale	COUVELAIRE (R.)
» » (Prof ^r à titre personnel)	LAURENCE (G.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	MILLIEZ (P.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (F.)
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
» (Prof ^r à titre personnel)	LÉVY (Mlle J.)
Physiologie	BINET (L.)
» (Prof ^r à titre personnel)	BARGETON (D.)
» » »	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F.)
Physique médicale	DOGNON (A.)
» » (Prof ^r à titre personnel)	DJOURNO (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	LÉGER (L.)
Thérapeutique	CONTE (M.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAÎTRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

	MM.		MM.
Anatomie.	{ CABROL (G.) COUINAUD (C.) OLIVIER (G.)	Ophthalmologie.	{ BRÉGEAT (P.) SARAUX (H.)
	{ GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) pr. s. ch.	Orthopédie.	{ JUDET (R.) RAMADIER (J.)
Anatomie pathologique	{ BUSSER (F.) GOUYGOU (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)	Oto-rhino-Laryngologie	{ DEBAIN (J.)
Anesthésiologie.	{ VOUREC'H (G.)	Parasitologie.	{ CHABAUD (A.)
Bactériologie.	{ BARBIER (P.) CHRISTOL (D.) TOURNIER (P.)		{ BARGAT (J.) BINET (J.-P.) CAUCHOIX (J.) CHATELIN (G.-L.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GERMAIN (A.) LOYGUE (J.) MERCADIER PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)
Biochimie médicale.	{ DESGREZ (P.), pr. s. ch. POLONOSKI (J.), m. conf.	Pathologie chirurgicale	
Biologie appliquée à l'Éducation Physique et aux Sports	{ PLAS (F.)	Pathologie exotique	{ SCHNEIDER (J.)
Carcinologie.	{ DENOIX (P.) MATHE (G.)	Pathologie expérimentale	{ CROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LÉPER (J.) MAURICE (J.) RICHEL (G.)
Dermato-Syphiligraphie.	{ DUPERRAT (B.)		{ AUSSANNAIRE (M.) BOUR (H.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRICAIRE (H.) BRISSAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CASTAIGNE (P.), m. conf. CATINAT (J.) CONTAMIN (F.) COURY (C.) FREZAL (J.) HOUSSET (E.) LAROCHE (Cl.) LESOBRE (R.) MACREZ (G.) NICK (J.) PEQUIGNOT (H.), pr. s. ch. ROYER (P.) WOLFROMM (R.)
Electro-Radiologie	{ LEDOUX-LÉBARD (G.)		
Hématologie	{ BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.)		
Histologie.	{ COUJARD (R.) pr. s. ch. MAROIS (M.) RACADOT (J.)		
Hydrologie	{ CORNET (A.)		
Hygiène.	{ BOYER (J.), pr. s. ch. CORRE-HURST (Mlle L.)		
Maladies infectieuses	{ BASTIN (R.) DUPONT (V.)		
	{ DEROBERT (L.), pr. s. ch.		
Médecine légale.	{ HADENGUE (A.) FOURNIER (E.) GUENIOT (M.)		
Médecine du travail.	{ ALBAHARY (G.)		
Neurologie.	{ LHERMITTE (F.)		
	{ GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.)		
Obstétrique	{ MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) THOYER-ROZAT (J.)		

MM.		MM.	
Pédiatrie-Puériculture . . .	{ JOSEPH (R.)	Pneumo phtisiologie . . .	KREIS (B.)
	{ MANDE (R.)	Psychiatrie	PICHOT (P.)
	{ MOZZICONACCI (P.)	Psychiatrie infantile . . .	DUCHÉZ (D.)
	{ POLONOVSKI (C.)	Rhumatologie	DELBARRE (F.)
	{ ROSSIER (A.)		
Pharmacologie	{ BOISSIER (J.)	Stomatologie	{ CERNÉA (P.)
	{ LECHAT (P.)		{ CHAPUT (M ^{me} A.), m.c. agr.
Physiologie	{ DEJOURS (P.)		{ GRELLET (M.)
Physique médicale	{ GOUGEROT (L.), m. conf.	Thérapeutique	{ CHASSAGNE (P.)
	{ pr. s. ch.		{ LAMOTTE (M.)
	{ KELLERSHOHN	Urologie	QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

MM.		MM.	
Anatomie	DEBEYRE	Clinique obstétricale . . .	{ GRASSET (J.)
			{ MAYER (M.)
			{ RAVINA (J.)
Clinique chirurgicale . . .	{ ABULKER (P.)	Clinique ophtalmologique .	{ DESVIGNES (P.)
	{ AMÉLINE (A), pr. s. ch.		{ OFFRET (G.)
	{ HUGUIER (J.)		
	{ OLIVIER (C.)	Clinique oto-rhino-laryngo-	
	{ PADOVANI (P.)	logique	MADURO (R.)
	{ POILLEUX (F.)	Clinique pédiatrique et pué-	
	{ ROUX (M.)	riculture	LAPLANE (R.)
Clinique médicale.	{ VERNE (J.-M.)	Clinique psychiatrique. . .	BARUK (H.)
	{ DOMART (A.)	Clinique urologique . . .	KUSS (R.)
	{ PERRAULT (M.)	Médecine légale	GAULTIER
	{ RAMBERT (P.)		
	{ THIEFFRY (S.)		

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie.	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

V. — CHARGÉS DE COURS D'HYGIÈNE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

	BOLTANSKI (E.)
	LAUNAY (G.)
Secrétaire général de la Faculté . .	M. LENA (J.)
Secrétaires.	M ^{me} BEURLAND (H.), M ^{lle} CHAINTREUIL (G.), M ^{me} ROCHE (L.)
Conservateur en Chef	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateur	M ^{lle} DUMAITRE (P.)
Bibliothécaires.	{ Mmes CONTET (J.), FORGET (F.),
	{ M ^{lles} LAURENT (H.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mon Père,

Le Docteur Antoine VASSEUR

qui fut mon premier Maître ,
en témoignage de mon affection et de
ma gratitude.

A ma Femme,

A mes enfants.

A Monsieur le Professeur J. L. PARROT,
Professeur de Physiologie Pathologique,

qui m'accorde l'appui de sa bienveillance et
les lumières de son enseignement,

Qui a inspiré cette thèse et en a accepté la
présidence.

En témoignage de mon admiration et de ma
reconnaissance.

A Monsieur le Doyen Léon BINET,

Professeur de Physiologie à la Faculté de Médecine de Paris,
Membre de l'Institut,

qui eut l'extrême bienveillance de
m'accueillir dans son laboratoire,

Qu'il veuille trouver ici l'expression
de ma respectueuse reconnaissance,

A NOS MAITRES DU LABORATOIRE DE PHYSIOLOGIE

Monsieur le Professeur BARGETON

Monsieur le Professeur BOURLIERE

Monsieur le Professeur agrégé DEJOURS

Monsieur le Docteur P. GLEY

A NOS MAITRES DES HOPITAUX DE PARIS

Monsieur le Professeur agrégé CATINAT

Monsieur le Professeur agrégé ROBEY

Monsieur le Docteur BOLGERT

Monsieur le Docteur A. JACQUELIN

Monsieur le Docteur JANET

Monsieur le Docteur FOUQUET

Monsieur le Docteur R. Ch. MONOD

P L A N

=====

L'ETAPE HUMORALE DE LA STIMULATION DE LA SECRETION

=====

GASTRIQUE

=====

I - LA GASTRINE

II - LIBERATION DE LA GASTRINE

III - INHIBITION ANTRO-DUODENALE DE LA SECRETION GASTRIQUE

IV - DISCUSSION

L'ACTIVITE PHARMACOLOGIQUE DE L'HISTAMINE

=====

I - GENERALITES

II - ACTIVITE DE L'HISTAMINE ET STRUCTURE CHIMIQUE

III - L'ACTIVITE DES ANTI-HISTAMINIQUES

L'ACTION PHYSIOLOGIQUE DE L'HISTAMINE

=====

I - LA PRESENCE D'HISTAMINE DANS LA PAROI GASTRIQUE

A - Répartition de l'histamine gastrique

B - Libération d'histamine à l'occasion de la sécrétion gastrique

C - Le métabolisme de l'histamine de la muqueuse gastrique

- . le problème de l'histaminase
- . les inhibiteurs de l'histaminase
- . les libérateurs d'histamine
- . la biogénèse de l'histamine

II - ELIMINATION DE L'HISTAMINE DANS LE SUC GASTRIQUE

III - EXCRETION URINAIRE DE L'HISTAMINE

IV - VARIATIONS DE L'HISTAMINEMIE AU COURS DE LA SECRETION GASTRIQUE

CONCLUSION

INTRODUCTION

=====

La découverte de la sécrétine par BAYLISS et STARLING (1902) a largement inspiré les recherches sur le mécanisme de la sécrétion gastrique. Après la démonstration de l'excitation directe du pancréas par une substance humorale provenant du tube digestif, il était normal que l'on cherchât à expliquer de la même façon le déclenchement de la sécrétion gastrique.

EDKINS (1906) en formula le premier l'hypothèse. Il découvrit que des extraits de muqueuse pylorique, en injection intraveineuse, stimulent la sécrétion gastrique. Par la suite, avec TWEEDY (1909) il montra que des extraits de viande, placés au contact de la seule muqueuse antrale, excitent la sécrétion acide, alors qu'ils sont inefficaces au contact de la muqueuse fundique.

Quelles qu'aient été les insuffisances de cette expérimentation, le mécanisme humoral de la sécrétion gastrique et l'existence d'une substance pylorique active sur les glandes fundiques, furent confirmés plus tard. La sécrétion d'une poche gastrique transplantée, après l'ingestion d'un repas (IVY et FARRELL, 1925) implique l'existence d'un relais humoral entre le tube digestif et cette poche.

Cependant la nature et l'activité de l'agent humoral responsable de l'excitation des cellules pariétales sont encore en discussion.

I - C'est à l'histamine que fût attribuée tout d'abord la propriété de stimuler la sécrétion gastrique par voie humorale. Les travaux complémentaires de POPIELSKI (1920), d'une part, de DALE et LAIDLAW (1920), de DALE et BARGER (1920) d'autre part établirent sa puissante action sécrétogogue. Le premier de ces auteurs préparait des extraits de tissus, dont la muqueuse pylorique, qui provoquaient à la fois une réponse gastrique et une hypotension. DALE et ses collaborateurs identifièrent le principe actif de ces extraits à l'histamine.

De nombreux travaux ont été étayés au cours des années suivantes l'hypothèse du rôle physiologique de l'histamine dans la stimulation gastrique.

ROTHLIN et GUNDLACH (1920) KEETON , LUCKHARDT et KOCH (1920) étudient les propriétés chimiques de la substance pylorique inconnue et concluent qu'histamine et gastrine sont parfaitement semblables.

BEST et Mc HENRY (1930) constatent l'absence d'histaminase dans l'estomac du Chien.

SACHS et Coll. (1932) isolent l'histamine à l'état cristallisé à partir de la muqueuse de Porc. Ils écrivent que "si l'histamine n'est pas l'hormone gastrique, ... il n'y a pas d'hormone gastrique, ou bien l'hormone gastrique n'a jamais été extraite".

Ainsi, tout un faisceau de présomptions lie le déclenchement de la sécrétion gastrique à l'intervention de l'histamine. Mais en l'absence de preuves formelles, IVY (1930) écrit prudemment "l'histamine est très proche du principe actif des extraits de muqueuse pylorique, mais non identique à celui-ci."

II - Cependant, KOMAROV (1938) reprit l'analogie féconde qui avait suscité les travaux d'EDKINS et appliqua la technique d'extraction de la sécrétine à la muqueuse antrale. Il parvint à isoler dans la fraction protéique une substance qui stimule électivement la sécrétion acide de l'estomac et ressemble chimiquement à la sécrétine.

Par la suite, de nombreux travaux ont confirmé la "gastrine" dans le rôle d'hormone gastrique et exclu l'histamine du mécanisme humoral, d'origine antrale, responsable de la stimulation de la sécrétion gastrique.

III - Néanmoins, la découverte de KOMAROV n'élimine pas l'intervention de l'histamine dans une étape ultérieure de la stimulation de la sécrétion gastrique. BABKIN (1938) formule l'hypothèse que l'histamine est l'excitant direct et ultime des cellules pariétales, commun aux différentes phases, nerveuse, gastrique, intestinale de la stimulation de la sécrétion gastrique.

La présence d'histamine dans la muqueuse gastrique et dans le suc gastrique, la concentration de l'acide chlorhydrique semblable dans les sécrétions provoquées par l'ingestion d'un repas ou l'injection d'histamine sont les principaux arguments avancés pour soutenir cette hypothèse (BABKIN, 1950).

Récemment, CODE (1956) après avoir exposé le détail des "preuves" du rôle physiologique de l'histamine conclut : " La stimulation de la sécrétion gastrique est une fonction de l'histamine..... l'histamine est l'excitant chimique, local, final, commun, des cellules pariétales de la muqueuse gastrique".

ooOoo

Nous nous proposons d'abord d'exposer brièvement l'état actuel de nos connaissances sur le mécanisme humoral de la stimulation de la sécrétion gastrique.

Les propriétés physiques et chimiques de la gastrine, les conditions de sa libération et la régulation de son activité seront ainsi décrites.

Plusieurs aspects de ce mécanisme humoral restent cependant obscurs. Est-ce que l'intervention de l'histamine peut les éclairer ?

L'exposé de l'activité pharmacologique de l'histamine sur les cellules pariétales, l'étude critique des arguments avancés pour soutenir son rôle physiologique feront l'objet des second et troisième chapitre.

La conclusion appréciera la vraisemblance du rôle physiologique de l'histamine dans le déclenchement de la sécrétion gastrique.

ooOoo

L'ETAPE HUMORALE DE LA STIMULATION DE LA SECRETION GASTRIQUE

=====

I - LA GASTRINE

=====

La gastrine a pu être extraite à partir de muqueuses de plusieurs espèces animales : Chien, Chat, Porc, Homme (muqueuse prélevée dix heures après la mort - UVNAS , 1945). Seuls sont efficaces les extraits de muqueuse pylorique, à l'exclusion de tous les autres tissus. Cependant KOMAROV et UVNAS relèvent que les extraits de la muqueuse duodénale possèdent également une certaine activité sécrétoire.

A - EXTRACTION

La technique d'extraction de la gastrine utilisée par KOMAROV (1938, 1942) comprend d'abord une hydrolyse acide, puis une précipitation par l'acide trichloracétique ou par une solution ClNa à 3 ou 5 pour cent en présence d'acide acétique.

La purification des extraits bruts est ensuite réalisée par précipitation fractionnée avec l'acétone ou un mélange d'éther et d'alcool méthylique.

Plusieurs auteurs ont, par la suite repris cette méthode en proposant des modifications pour améliorer la pureté des extraits.

MUNCH-PETERSEN, RONNOW et UVNAS	1944
UVNAS,	1943
HARPER,	1946
JORPES, JALLING et MUTT	1952
GREGORY et TRACY	1959

B - PROPRIETES PHYSIQUES ET CHIMIQUES

Bien qu'on n'ait pas encore isolé la gastrine à l'état pur, on sait qu'il s'agit d'un corps protéique d'un poids moléculaire probablement petit. La gastrine est soluble dans l'eau, l'acide chlorhydrique décinormal; la solubilité est moins parfaite entre pH 6 et pH 8. Elle est insoluble dans l'éther, l'acétone, le benzène, l'alcool à 80 pour cent.

La gastrine est assez stable. Elle conserve son activité après un séjour en glacière d'un an, résiste à l'hydrolyse acide.

Par contre, elle est inactivée par les bases ; la trypsine la détruit complètement, la pepsine partiellement ; les ultra-violets inactivent complètement les préparations qui y sont soumises. Elle dialyse à travers la cellophane (UVNAS, 1943) cependant HARPER (1946) ne confirme pas cette propriété.

C - PROPRIETES PHYSIOLOGIQUES

Toutes les préparations obtenues sont dépourvues d'histamine. Leur injection intra-veineuse n'a aucun effet sur la pression artérielle. D'ailleurs, l'activité sécrétagogue de ces extraits n'est pas diminuée par incubation avec de l'histaminase pendant 20 heures à 37° (BAUER et UVNAS, 1944). C'est en injection intra-veineuse lente que la gastrine présente le maximum d'efficacité. Cependant KOMAROV (1942), GREGORY et TRACY (1959) obtiennent également une réponse après injection intramusculaire ou sous-cutanée.

L'unanimité s'est faite pour reconnaître que la gastrine stimule exclusivement les cellules pariétales. Le suc gastrique obtenu après injection de gastrine est abondant, fortement acide ; la réponse apparaît après un temps de latence assez court, de 5 à 15 minutes. UVNAS (1943) a défini une unité sécrétoire qui est la quantité de gastrine nécessaire pour obtenir 1 ml. de ClH N/10 chez un Chat anesthésié de 3 à 4 Kg. JALLING et JORPES (1947) constatent chez le Chat qu'il y a une relation entre la réponse gastrique et la dose de gastrine injectée en I.V. lente.

Les extraits suffisamment purifiés n'ont aucune action secondaire, notamment sur les autres sécrétions digestives. Ils n'ont également aucun effet toxique. UVNAS cependant, constate que l'efficacité de la gastrine s'atténue à la suite d'injections répétées chez un même animal. L'injection de gastrine est efficace même après section et dégénérescence des nerfs vagues et sympathiques (KOMAROV, 1942). Cependant GREGORY et TRACY estiment que la réponse est diminuée à partir d'une poche gastrique énervée. L'atropine, même à doses toxiques (2 mg/kg - KOMAROV, 1942), n'abolit pas les effets de ces extraits.

En conclusion, un principe stimulant la sécrétion gastrique existe dans la muqueuse pylorique. Sa libération dans le courant sanguin est assurée par deux types de stimulation.

II - LIBERATION DE LA GASTRINE

=====

A - PAR ACTION DIRECTE

C'est une notion classique que la sécrétion gastrique d'acide chlorhydrique est déclenchée par l'excitation directe de la muqueuse antrale. Cette excitation peut être chimique ou mécanique.

Ainsi l'irrigation de poches antrales avec des extraits de viande ou des solutions protidiques provoque une sécrétion acide à partir des glandes du corps de l'estomac.

De même, la stimulation mécanique de la muqueuse antrale (par un ballon gonflable à différentes pressions - LIM et Mc CARTHY (1925)) excite l'activité des cellules pariétales.

Seule la muqueuse antrale est sensible à ces excitations locales.

La médiation humorale de ces excitations est attestée par leur persistance après section et dégénérescence de l'innervation extrinsèque de la muqueuse pylorique et leur efficacité sur des fragments de muqueuse fundique transplantés.

B - PAR ACTION NERVEUSE

Le second mode de stimulation du mécanisme humoral pylorique a été découvert par UVNAS (1942) auquel on doit les premières indications sur le rôle du pneumogastrique dans le déclenchement de la sécrétion gastrique.

Au cours d'expériences aiguës, chez le Chat et le Chien, UVNAS constate que la ligature des artères ou des veines pyloriques, la cocaïnisation ou la résection de la zone antrale diminuent considérablement la réponse sécrétoire gastrique à la stimulation électrique des vagues. L'excitation des cellules pariétales par les pneumogastriques implique donc la participation de la muqueuse antrale.

DRAGSTEDT et Coll. (1952) ont confirmé sur des préparations chroniques que l'antrectomie réduit la réponse gastrique à la stimulation vagale.

BURSTALL et SCHOFFIELD (1953), PETHEIN et SCHOFFIELD (1959) ont réussi la contre-épreuve. La stimulation des pneumogastriques (par repas fictif ou hypoglycémie insulinique) provoque la sécrétion d'acide chlorhydrique dans une poche fundique totalement énervée. L'énervation, dans un second temps, de la zone antrale supprime cette action des pneumogastriques.

En conclusion, un même mécanisme humoral d'origine pylorique peut être mis en jeu par des stimulations locales - chimiques et mécaniques - et par des stimulations nerveuses. Le problème est de savoir maintenant comment ces divers excitants provoquent la libération de gastrine.

Des structures nerveuses intrapariétales contrôlent la libération de l'agent humoral pylorique.

En effet, l'anesthésie de la muqueuse antrale, par badigeonnage à la cocaïne, rend inefficaces les excitations locales (WOODWARD et Coll. 1958) et la stimulation vagale (LINDE, 1950).

D'autre part, la destruction chirurgicale des plexus nerveux sous-muqueux (JONES et Coll. 1957, DEVITO et Coll. 1958, CHAPMANN et Coll. 1960) diminue l'efficacité de ces stimulations.

Enfin l'acétylcholine, en application locale, assure également la stimulation de ce mécanisme humoral. L'irrigation d'une poche antrale ou la

perfusion des artères pyloriques avec une solution à 0,5 pour cent déclenche la sécrétion de la muqueuse fundique. Par ailleurs l'atropine supprime l'effet des stimulations locales de l'antré. La participation des fibres nerveuses cholinergiques semble ainsi établie.

III - L'INHIBITION ANTRO-DUODENALE DE LA SECRETION GASTRIQUE

=====

L'excitation des cellules pariétales par voie humorale est étroitement contrôlée.

L'abaissement du pH au contact de la muqueuse antrale interrompt rapidement la sécrétion gastrique provoquée par l'un et l'autre mode de stimulation. Le mécanisme de cette inhibition est incertain. Selon les uns l'acidification du milieu antral bloque la libération ou la formation de la gastrine ; selon d'autres, elle suscite la formation d'une hormone antagoniste de la gastrine.

L'excitation humorale de la sécrétion gastrique est également contrôlée par un mécanisme duodénal. L'abaissement du pH, la présence de graisses, de glucides, de solutions fortement concentrées dans le duodénum interrompent la sécrétion d'acide chlorhydrique. Le mécanisme de cette interruption fait intervenir la libération de l'entérogastrome et peut être aussi la participation d'un réflexe inhibiteur.

Qu'ils soient d'origine antrale ou duodénale, ces mécanismes inhibiteurs n'affectent jamais la sécrétion gastrique provoquée par l'injection d'histamine.

IV - DISCUSSION

=====

A - Ainsi la sécrétion gastrique est sous la dépendance d'un mécanisme humoral , d'origine antro-duodénale, assez cohérent, dont le fonctionnement peut se passer de l'intervention de l'histamine.

L'agent humoral excitant qui a été isolé de la muqueuse antrale se différencie de l'histamine par son origine très localisée, son activité exclusive sur les cellules pariétales, ses caractères de solubilité, sa résistance à l'histaminase.

La libération de gastrine fait intervenir des médiateurs qu'on n'a jamais invoqué dans les divers mécanismes de libération de l'histamine.

La régulation de l'activité de la gastrine est totalement inopérante sur l'activité pharmacologique de l'histamine.

B - La persistance de nombreuses lacunes dans le "concept" de la gastrine laisse cependant à l'histamine un certain champ d'action.

On ignore tout encore de l'activité des substances sécrétagogues .

Les éléments cellulaires responsables de l'élaboration de la gastrine sont inconnus.

De même les chémo-récepteurs et baro-récepteurs qu'implique l'excitation chimique et mécanique de la muqueuse n'ont pas encore été décrits.

La libération de la gastrine par des stimulations vagues concurrencé mais n'élimine pas l'action directe des pneumo-gastriques sur

les glandes gastriques qui expliquait classiquement le déclenchement de la sécrétion au cours de la phase nerveuse. Quelle est l'importance respective de ces deux modes d'excitation des cellules pariétales par le parasymphatique, dans les conditions physiologiques. La distinction entre phases nerveuse et gastrique n'est-elle pas devenue théorique ?

Enfin et surtout le déclenchement de la production d'acide chlorhydrique par les cellules pariétales sous l'influence de la gastrine est inconnu.

Sans aucun doute l'intervention de l'histamine à ce stade est possible. De fait, cette éventualité a été examinée par SMITH (1954). La perfusion de muscles et de peau de Chat par une solution de gastrine diminue la teneur en histamine de ces organes. D'autre part, du sang veineux gastrique recueilli après injection de gastrine dans l'artère coeliaque provoque une hypotension que SMITH attribue à la présence d'histamine.

La signification de ces résultats est équivoque.

C'est à la seule histamine de la paroi gastrique qu'on peut attribuer un rôle physiologique. La libération d'histamine à partir de tissus périphériques ôte aux extraits de muqueuse pylorique utilisés par SMITH le caractère spécifique qui doit caractériser l'activité de la gastrine. L'actuelle impossibilité d'obtenir des préparations pure de gastrine explique probablement ces résultats.

Que la perfusion d'un estomac par une solution de gastrine libère par ailleurs une substance hypotensive ne suffit pas pour affirmer qu'il s'agit d'histamine. L'identification d'une substance biologique nécessite en effet des réponses qualitativement et quantitativement concordantes sur différents tests biologiques et pharmacologiques que SMITH ne présente pas.

Ces expériences représentent cependant la seule tentative d'exploration du mécanisme d'action de la gastrine. Il convient d'en souligner l'importance théorique. Le perfectionnement de l'extraction chimique de la gastrine et la répétition d'expériences de ce genre éclaireront sans aucun doute les obscurités de la stimulation humorale des glandes gastriques.

ooOoo

ACTIVITE PHARMACOLOGIQUE DE L'HISTAMINE

=====

I - GENERALITES

=====

La découverte de l'activité sécrétagogue de l'histamine appartient à POPIELSKI (1920). C'est à CARNOT, KOSKOWSKI et LIBERT (1922) que revient le mérite d'avoir exploité cette propriété pour l'exploration du fonctionnement gastrique chez l'homme.

L'injection sous-cutanée ou intra-musculaire d'histamine est régulièrement suivie d'une réponse sécrétoire gastrique. Par voie intra-veineuse, seule la perfusion lente et continue de petites doses stimule les cellules pariétales. Il est ainsi possible d'obtenir une sécrétion en plateau qui peut se prolonger pendant plusieurs heures.

Per os, de très larges doses d'histamine sont nécessaires pour évoquer une réponse sécrétoire. LIM, IVY et Mc CARTHY (1925) estiment que la quantité minimale pour stimuler la sécrétion du Chien est de 50 mg de phosphate d'histamine. Chez l'homme, IVY et JAVOIS (1925) citent des chiffres de 100 à 225 mg.

Cependant, la sensibilité des cellules pariétales à l'histamine varie grandement selon les espèces. HANSON et Coll. (1948) ont établi que par voie sous-cutanée 0,004 microgrammes/kg/minute d'histamine suffisent

pour déclencher la sécrétion acide chez l'Homme , alors que le Chien requiert 0,04 microgrammes/Kg/minute, soit 10 fois plus. LANE et Coll. (1957) trouvent que la dose minimale chez le Rat est de 10,37 microgrammes/kg/minute. Ces mêmes auteurs comparent en outre la dose d'histamine nécessaire pour obtenir une réponse maximale chez le Rat : 34,6 microgrammes/kg/minute et chez le Chien : 1,6 microgrammes/kg/minute.

L'histamine stimule la sécrétion gastrique de tous les animaux de laboratoire. BABKIN et coll. (1935) ont cependant rapporté que, même à fortes doses, l'histamine ne stimule pas la sécrétion acide chez la Raie. FRIEDMAN (1942) constate la même insensibilité de l'estomac de "Necturus". Enfin, POPIELSKI (1929) rapporte que l'estomac de Grenouille répond beaucoup mieux à l'histamine quand l'animal est maintenu à 37° qu'à la température du laboratoire.

L'histamine stimule exclusivement les cellules pariétales. Il est généralement admis que la présence de pepsine dans le suc gastrique est due au lavage des glandes gastriques et non à l'excitation des cellules principales. En effet, la concentration de pepsine dans la sécrétion post-histaminique est infime par comparaison à sa concentration dans la sécrétion normalement stimulée par un repas.

Les cellules pariétales sont d'ailleurs les éléments les plus sensibles du corps humain à l'histamine selon HANSON et Coll. (1948). Seuls les vaisseaux cérébraux répondent parfois à l'administration de doses minimales mais largement suffisantes pour stimuler la sécrétion gastrique. EMMELIN et Coll. (1941) indiquent cependant que chez le Chat, la sécrétion gastrique est moins sensible à l'histamine que la pression sanguine et le tonus bronchique et chez le Chien, moins sensible que la pression sanguine .

De toutes façons ces auteurs ont démontré que pression sanguine, tonus bronchique, contraction vésicale et sécrétion gastrique peuvent être modifiés par l'injection de doses d'histamine si petites que les variations de l'histaminémie plasmatique qui en résultent échappent aux techniques habituelles d'extraction et de dosage. De même ADAM et Coll. (1954) ont constaté chez l'Homme que la sécrétion gastrique est simulée par l'injection intra-veineuse de doses d'histamine qui ne modifient pas l'histaminémie, mais provoquent cependant une élévation de l'excrétion urinaire de l'histamine.

Il apparaît qu'entre la dose liminaire et la dose maximale d'histamine, la réponse croît proportionnellement au logarithme de la dose injectée. La courbe dose-réponse est une courbe en S ce qui autorise à considérer :

1 - que les cellules pariétales répondent aux stimulations suivant la loi du tout ou rien,

2 - que la réponse de chaque cellule est fonction de l'intensité de la stimulation,

3 - que l'excitabilité et la réponse des cellules est variable,

(HANSON et Coll., 1948 ; OBRINK, 1948).

Il est possible enfin que de fortes doses d'histamine dépriment la sécrétion acide. STAVRAKY (1949) obtenant régulièrement une sécrétion en perfusant à contre-courant l'artère splénique d'un chien avec une solution d'histamine au 1/300.000, mais n'obtient pas de réponse avec des solutions au 1/100.000. LANE et Coll. (1957) rapportent également que chez le Rat 0,25 mg de diphosphate d'histamine augmentent le débit d'acide chlorhydrique de 67 pour cent : 0,5 mg de 91 pour cent ; 1 mg de 200 pour cent ; 2 mg de 233 pour cent ; 4 mg de 137 pour cent.

L'histamine active directement les cellules pariétales sans faire intervenir de mécanisme intermédiaire. C'est ce que prouve la production d'acide chlorhydrique in vitro, par des fragments de muqueuse gastrique de Grenouille en survie (DELRUE, 1930). Cependant de fortes concentrations d'histamine sont alors nécessaires pour obtenir une augmentation de la sécrétion acide. DAVENPORT et CHAVRE (1950) doivent utiliser des solution d'histamine à 10 mg/litre pour exciter les glandes gastriques de l'estomac de Souris.

Ces résultats sont en contradiction avec les conclusions de BORN et VANE (1953) qui montrent chez le Chat qu'un certain temps de contact entre le sang et l'histamine est nécessaire pour que celle-ci manifeste son activité. Ces auteurs supposent que l'histamine agit indirectement sur les cellules pariétales, après avoir subi ou provoqué dans le sang des modifications encore inconnues.

II - ACTIVITE DE L'HISTAMINE ET STRUCTURE CHIMIQUE

=====

Les structures chimiques responsables de l'action sécrétagogue de l'histamine ne sont pas bien définies. GROSSMAN et Coll. (1952) ont étudié l'activité de substances qui possèdent des analogies chimiques avec l'histamine en vue d'établir une corrélation entre structure et fonction : soixante et un composés ont été testés sur des chiens porteurs de poches gastriques totales énervées.

Douze de ces corps seulement stimulent la sécrétion gastrique; aucun n'est aussi puissant que l'histamine. Le remplacement du noyau de l'histamine [β (imidazolyl-4-) éthylamine], par divers noyaux : thiazole, pyridine, pyrimidine, pyrazole, caractérise certains de ces corps. La chaîne latérale

ou le noyau des autres sont modifiés par l'addition de fonctions acétyl, méthyl ou isopropyl.

Il n'est pas possible de trouver une communauté chimique entre ces produits. LEE et JONES (1949) ont relevé que la partie $-N=C-$ ou $=N-C-$ du noyau aromatique était commune aux substances histaminomimétiques. Cependant, deux de ces substances qui excitent les cellules pariétales, le 4, β -aminoéthyl-pyrazole et le 2 imidazole-2-benzyl ne possèdent pas cette structure. Par ailleurs de nombreux corps chimiques possèdent ce groupement et n'ont aucune des activités de l'histamine.

GROSSMAN et Coll. retiennent surtout la dissociation entre l'activité sécrétagogue de ces composés et les autres activités de l'histamine. Ainsi certains font baisser la pression sanguine du Chat et contracter l'intestin du Cobaye, mais sont inefficaces sur la sécrétion gastrique. D'autres ont une activité sécrétagogue exclusive, tel le 3- β -aminoéthyl-pyrazole (ROSIERE et GROSSMAN, 1951).

IVY (1958) a étudié l'activité des produits du métabolisme de l'histamine sur la sécrétion gastrique. Les dérivés résultant de la désamination oxydative et de la méthylation de l'histamine sont tous inefficaces. L'acétylhistamine est 500 fois moins active que l'histamine. Mais l'acétylation de l'histamine est assurée par des enzymes bactériennes, ce qui rend peu probable le rôle physiologique de ce produit de dégradation de l'histamine.

IVY et LIEPINS (1960) rapportent qu'un isomère de l'histamine, le 1,2,4, triazole éthylamine est un puissant excitant de la sécrétion gastrique et possède exclusivement cette propriété physiologique, sept dixièmes de mg de ce produit et 0,5 mg d'histamine suscitent chez le Chien une réponse sécrétoire comparable pendant la première heure qui suit leur injection sous-

cutanée. Les effets du triazole se prolongent pendant la seconde heure alors que ceux de l'histamine sont déjà épuisés. L'aminoguanidine inhibiteur de l'histaminase, augmente également la réponse gastrique à l'histamine et au triazole. Or, il apparaît que ce corps n'est pas métabolisé par l'histaminase (LINDELL). L'intérêt de ce fait sera souligné plus loin.

Donc la structure chimique responsable de l'action sécrétagogue de l'histamine ne semble pas avoir été identifiée à présent.

III - L'ACTIVITE DES ANTI-HISTAMINIQUES

=====

Les substances anti-histaminiques inhibent plus ou moins toutes les manifestations physiologiques et pathologiques dont l'histamine supporte incontestablement la responsabilité. Seule la sécrétion de l'acide chlorhydrique échappe complètement à cette généralité.

ROBERTSON et GROSSMAN (1952) ont dressé un bilan des essais tentés pour inhiber l'activité sécrétagogue de l'histamine par les antihistaminiques.

Par voie générale, aucun des produits connus ne supprime ou ne diminue la sécrétion gastrique post-histaminique, même après administration de doses voisines de la toxicité.

Cependant, l'application locale ou la perfusion localisée de solutions d'anti-histaminiques semble réduire l'action sécrétagogue de l'histamine.

WOOD (1950) réussit à inhiber la sécrétion provoquée par la perfusion intra-veineuse d'histamine, chez le Chien, en injectant des solutions de Phénergan ou d'Antistine - 5 à 25 mg/kg, ou de Néoantergan - 2 à 10 mg/kg,

dans l'artère splénique, par voie rétrograde. Par contre, l'injection intra-veineuse de ces antihistaminiques est sans effet, de même que la perfusion de l'estomac par une substance analogue au Phénergan (3.300 RP) sans activité anti-histaminique. Ainsi est soulignée la nécessité de fortes concentrations locales d'anti-histaminiques pour obtenir une inhibition de l'activité de l'histamine.

LINDE (1950) constate que la perfusion intra-veineuse d'un agent mouillant, le Tween 20, permet à l'Antastène, administré par voie sous-cutanée de déprimer la réponse gastrique à l'histamine et aussi à la stimulation des vagues.

ROBERTSON et GROSSMAN (1952) étudient l'effet de l'irrigation de poches gastriques énervées avec des solutions de Néoantergan, Pyribenzamine, Benadryl, Triméton à des concentrations variables de 3,125 mg à 50 mg/ml. Lorsque la production d'acide chlorhydrique est inhibée par les anti-histaminiques, apparaît une sécrétion muqueuse et parfois sanglante.

JANOWITZ et HOLLANDER (1957) irriguent pendant 30 minutes des poches de HEIDENHAIN avec des solutions de Phénergan, Néoantergan, Pyribenzamine à des concentrations inférieures (2 à 10 mg/ml). La sécrétion stimulée par l'injection d'histamine ou d'urécholine est fortement inhibée, mais là encore du mucus est produit en abondance.

KAY et FORREST (1956) irriguent des poches de HEIDENHAIN avec des solutions de Prométhazine à concentrations progressives : 1, 2, 4, 6 mg/ml. La sécrétion gastrique provoquée par l'injection d'histamine est complètement inhibée de même que la sécrétion provoquée par l'injection de parasympathomimétiques ou par l'irrigation simultanée d'une poche antrale avec des extraits de foie.

Enfin, RAGGINS et Coll. (1958) obtiennent l'inhibition de la sécrétion gastrique provoquée par les mêmes procédés, en baignant une poche de HEIDENHAIN avec une solution de Phénergan à 6 mg/ml. Par contre, l'irrigation de poches antrales avec la même solution est sans effet.

Ainsi des antihistaminiques placés au contact de la muqueuse fundique inhibent la sécrétion acide des phases nerveuse et gastrique. On en a conclu que l'excitation des cellules pariétales nécessitait l'intervention de l'histamine.

Il semble en fait que le blocage de la sécrétion gastrique ainsi obtenu ne résulte pas d'une action spécifique des antihistaminiques.

La nécessité de fortes concentrations d'antihistaminiques alors que les glandes gastriques répondent à l'injection de très petites doses d'histamine est déjà étonnante.

Plusieurs auteurs signalent en outre l'apparition de mucus et de sang, manifestations de l'irritation de la muqueuse gastrique dont RAGGINS et Coll. (1958) ont prouvé la réalité. L'examen histologique de fragments biopsiques de la muqueuse, prélevés avant et après l'application de solutions d'antihistaminiques, révèle de profondes altérations du tissu glandulaire, qui expliquent l'arrêt de la sécrétion.

Enfin ROBERTSON et LANGLOIS (1952) réussissent à inhiber la sécrétion gastrique par l'irrigation de la muqueuse avec une solution "d'antihistaminique inactif", le 2-(-diméthyl-amino ethoxy) 3-chlorodiphénylméthane, substance qui est chimiquement analogue aux antihistaminiques mais n'en a pas les propriétés pharmacologiques.

L'inactivité des anti-histaminiques sur la sécrétion gastrique post-hista-

minique rend leur emploi inutilisable pour étudier le rôle physiologique éventuel de l'histamine.

Certains auteurs ont attribué à l'atropine la faculté d'inhiber l'activité sécrétagogue de l'histamine.

Ainsi JANOWITZ et HOLLANDER (1956) évaluent l'activité de l'atropine à doses croissantes, sur la sécrétion gastrique du Chien provoquée par l'injection sous-cutanée répétée de 0,25 mg d'histamine :

0,1 mg/kg d'atropine	provoquent une inhibition de	29	pour cent
0,2 mg/kg	"	31	"
0,4 mg/kg	"	96	"

Bien qu'ils soulignent eux-mêmes que l'inhibition et les manifestations toxiques (agitation, soif) sont d'autant plus marquées que les doses d'atropine sont plus élevées, les auteurs estiment que la réduction de la sécrétion gastrique est due à une réelle activité antagoniste de l'atropine autant qu'à la toxicité des doses administrées.

Le problème de l'action de l'atropine sur la sécrétion gastrique post-histaminique est mieux posé, semble-t-il, par la comparaison des doses utilisées par LIEBER (1956) chez le chien. L'inhibition de la sécrétion gastrique post-insulinique est complète avec une dose de 0,05 mg/kg d'atropine. Par contre, 0,4 mg/kg, soit dix fois plus, provoquent seulement une réduction de 60 pour cent de la sécrétion post-histaminique. Il est vraisemblable que dans les conditions physiologiques, l'atropine interrompt la sécrétion gastrique avant l'hypothétique relais de l'histamine.

Ainsi l'activité pharmacologique de l'histamine se singularise par l'extrême sensibilité des cellules pariétales et par l'inefficacité des anti-histaminiques.

De nouvelles recherches orientées notamment vers la découverte d'un inhibiteur spécifique de l'activité sécrétagogue de l'histamine, faciliteront sans aucun doute l'étude de son rôle physiologique éventuel.

ooOoo

L'ACTION PHYSIOLOGIQUE DE L'HISTAMINE

=====

I - PRESENCE D'HISTAMINE DANS LA PAROI GASTRIQUE

=====

A - REPARTITION DE L'HISTAMINE "GASTRIQUE"

Comme la plupart des tissus animaux, la paroi gastrique contient de l'histamine. Les taux relevés chez toutes les espèces font même ressortir que l'estomac se classe parmi les organes les plus riches à ce point de vue.

TABLEAU 1.- Concentration des divers tissus en histamine exprimée en $\mu\text{g/g}$ (WATON, valeurs trouvées pour deux animaux de chaque espèce 1956).

	Estomac	Iléon	Poumon	Rein
Chien	42 ; 24	25 ; 33	84 ; 61	0 ; 0
Chat	16 ; 10	36 ; 5	29 ; 9	0 ; 0
Rat	37 ; 29	11 ; 26	16	0 ; 0
Cobaye	3 ; 10	5 ; 13	11	1,8 ; 0,2
Homme	10 ; 48	24 ; 57	-	1 ; 2

L'originalité de l'histamine de la paroi gastrique tient dans sa répartition. Les chiffres trouvés dans le corps de l'estomac, qui seul assure la sécrétion acide sont toujours plus élevés que ceux de la zone antrale dont la production est alcaline (à l'exception, inexpliquée, du Rat). Il est tentant d'attribuer à cette disparité une signification physiologique.

TABEAU 2 .- Concentration de la zone fundique et de la zone antrale en histamine exprimée en $\mu\text{g/g}$.

		fundus	antre
Chien	GAVIN et coll. 1933	69	39
	DOUGLAS et coll. 1951	57-70	24-32
	FELDBERG et coll. 1953	91	48
	HILL et coll. 1959	84	57
Chat	SMITH 1953	60	45
	EMMELIN et coll.	19	9
Rat	RILEY 1959	15	25
	TELFORD et WEST 1960	12	31, 1
Cobaye	PARROT et VASSEUR 1960	11, 2	5, 5
Homme	TRACN et coll. 1944	10, 2	5, 8
	SMITH 1959	35	21, 2

D'autant plus que la distribution de l'histamine dans les diverses tuniques de la paroi gastrique n'est pas homogène. GAVIN et coll. (1933) soulignaient déjà que 80 pour cent du stock d'histamine de l'estomac d'un Chien est contenu dans la muqueuse fundique, 12 pour cent dans la muqueuse pylorique et seulement 6 et 2 pour cent dans la musculature fundique et pylorique respectivement. Chez le Rat, DOUGLAS et coll. (1951) SMITH (1953), FELDBERG (1956), RILEY (1959), ont confirmé l'exceptionnelle abondance d'histamine dans la muqueuse gastrique par opposition à sa rareté dans la musculature.

FELDBERG et HARRIS (1953) ont précisé la localisation de l'histamine par rapport aux structures histologiques de la muqueuse du tube digestif du Chien. Au niveau de l'estomac, des coupes horizontales de 10 microns d'épaisseur, depuis la sous-muqueuse jusque vers la lumière gastrique permettent d'individualiser :

- une première couche, de tissu conjonctif, que les auteurs appellent sous-muqueuse,
- une deuxième couche, de muscle lisse, qui correspond à la *muscularis mucosae*,
- puis la couche des glandes gastriques dont la partie profonde contient essentiellement des cellules zymogènes, et la partie superficielle, des cellules pariétales.
- une dernière couche est faite des cryptes gastriques et de l'épithélium de surface.

En dosant l'histamine de ces diverses zones, les auteurs établissent un "profil histaminique" de la muqueuse gastrique. Il apparaît que s'il existe de l'histamine à tous les niveaux du tissu étudié, la répartition n'en est pas uniforme.

Au niveau du corps de l'estomac, deux structures histologiques sont significativement plus riches en histamine que leurs voisines. Il s'agit de la muscularis mucosae et de la partie superficielle des glandes gastrique, où l'on relève respectivement 120 et 140 μg /par gramme de tissu. La partie profonde des glandes gastriques et la sous-muqueuse en contiennent 75 à 80 μg par gramme.

Au niveau de l'antra, l'histamine est électivement localisée au niveau des glandes pyloriques (120 μg /gramme). La muscularis mucosae ne se distingue pas ici des structures sus et sous-jacentes, avec des valeurs moyennes de 20 μg par gramme.

SMITH (1959) utilise la même technique pour étudier la répartition de l'histamine dans la muqueuse humaine. C'est également autour des cellules pariétales qu'il relève les valeurs d'histamine les plus élevées.

Ainsi la muscularis mucosae contient plus d'histamine au niveau du corps de l'estomac qu'au niveau de l'antra ; ceci expliquerait en partie la différence des valeurs trouvée par tous les auteurs entre ces deux régions.

Surtout, il faut remarquer l'abondance de l'histamine dans les glandes de la muqueuse fundique. La tentation est forte d'attribuer une signification physiologique à la coïncidence d'une concentration élevée

d'histamine au niveau des cellules pariétales. Cependant les cellules pariétales ne sont pas les seuls éléments cellulaires de la partie superficielle des glandes gastriques. On y trouve également des cellules à mucus du col des glandes gastriques qui, écrivent FELDBERG et HARRIS, peuvent expliquer l'abondance d'histamine à cet endroit. Ceci semble d'autant plus à retenir que dans les glandes de la zone antrale, on trouve également des cellules à mucus et non des cellules pariétales au niveau où les taux d'histamine sont les plus élevés. Par ailleurs, une répartition de l'histamine identique à celle qu'on a décrit dans la muqueuse gastrique se retrouve au niveau de la muqueuse de l'iléon et du colon, répartition qu'on ne peut expliquer par aucune structure histologique particulière.

B - LIBERATION D'HISTAMINE A L'OCCASION DE LA SECRETION GASTRIQUE

GAVIN et coll. (1933) ont comparé le taux de l'histamine de la muqueuse gastrique de 4 Chiens à jeun à celui de 4 autres Chiens sacrifiés 2 heures après l'ingestion d'un repas de viande. Ils rapportent une élévation sensible du taux de l'histamine qui passe de 62 à 92 mg par kg pour la muqueuse fundique et de 39 à 63 mg par kg pour la muqueuse pylorique ; dans les mêmes conditions le taux d'histamine de la tunique musculaire fundique passe de 22 à 38 mg par kg et celui de la tunique musculaire pylorique de 14 à 28 mg par kg.

Ces résultats sont difficiles à interpréter. S'il est concevable en effet que le taux de l'histamine de la muqueuse gastrique en activité s'élève, on comprend difficilement pourquoi le taux de l'histamine est modifié de façon analogue dans la tunique musculaire.

Plus récemment, HILL, CODE et KENNEDY (1959) ont évalué à nouveau l'histamine de la muqueuse du fundus, du corps et de l'antrum gastrique chez le Chien, à jeun et après différents modes de stimulation de la sécrétion : repas simple, repas plus injection sous-cutanée d'histamine, cortisone, ne modifient pas significativement les chiffres déjà cités chez les animaux à jeun. Seul l'hypoglycémie post-insulinique augmente légèrement le taux d'histamine de la muqueuse gastrique.

Nous-mêmes avons obtenu des résultats comparables à la suite de dosages de l'histamine dans la muqueuse gastrique du Cobaye à jeun et après ingestion d'un repas (PARROT et VASSEUR, 1960).

TABLEAU 3. - Taux d'histamine de la paroi gastrique du cobaye. (μ g. de di-chlorhydrate par gramme de tissu frais).

Etat digestif	Région antrale	Moy.	Région fundique	Moy.
Jeûne	4,2 - 4,6 - 5,4 6 - 6,4 - 6,4 6,4 -	5,6	8 - 10 - 10,5 11,2 - 11,4 - 16	11,2
Digestion	3 - 6,6 - 6,9	5,5	10 - 11,4 - 13,2	11,5
Présentation de nourriture	6,4 - 6,4 - 6,4 8 -	6,8	12 - 13,6 - 13,6	13

Par ailleurs, TRACH et coll. (1944) rapportent que le taux d'histamine de la paroi gastrique de malades achlorhydriques est analogue à celui des sujets sécrétant normalement. De même, SMITH (1959) trouve dans la muqueuse du corps et de l'antrum des taux comparables d'histamine

chez des ulcéreux dont la sécrétion gastrique est abondante et chez des cancéreux dont l'activité sécrétoire est moindre.

Enfin, HAEGER et KAHLSON (1952) soulignent que 7 jours de jeûne ne modifient pas le taux d'histamine de la muqueuse gastrique du Chat.

On pourrait donc conclure qu'il n'y a pas de modification du taux de l'histamine de la muqueuse gastrique à la suite de l'excitation des cellules pariétales, si SCHAYER et IVY (1958) grâce à une technique plus précise, n'avaient obtenu des résultats diamétralement opposés, faisant état de variations très petites, de l'ordre de quelques millièmes de microgrammes d'histamine.

Ces auteurs injectent par voie sous-cutanée de l'histidine radio-marquée à 2 lots de Rats. Les uns restent à jeun 72 heures avant d'être sacrifiés, les autres sont, après 48 heures de jeûne, alimentés pendant 24 heures, puis sacrifiés. Le dosage de l'histamine radio-marquée dans le tube digestif de ces deux groupes d'animaux fait apparaître une diminution de radio-activité de 50 pour cent pour l'estomac et de 30 pour cent pour l'intestin grêle chez les animaux nourris. Les auteurs concluent qu'il y a libération d'histamine au cours de la digestion.

Certaines observations permettent cependant d'interpréter d'autre façon ces résultats.

Le métabolisme de l'histamine présente quelques singularités chez le Rat. On sait en particulier que les doses d'histamine nécessaires pour stimuler la sécrétion gastrique sont beaucoup plus élevées pour le Rat (et la Souris) que pour les autres espèces animales.

Il convient en second lieu de souligner les redoutables conséquences d'un jeûne prolongé chez de petits animaux, conséquences qui limitent la comparaison des fonctions digestives des 2 lots de Rats observés par SCHAYER et IVY.

IVY (1958) étudie les répercussions pondérales du jeûne sur deux groupes de Rats, soumis aux conditions expérimentales précédemment décrites. Le poids moyen des animaux des 2 lots est de 312 grammes en début d'expérience. Ceux qui jeûnent 48 heures, puis sont alimentés, maintiennent leur poids. Ceux qui jeûnent 72 heures ont perdu 50 grammes, soit $1/6$ de leur poids, au moment du sacrifice. Parallèlement le poids de l'estomac de ces derniers diminue de 15 pour cent.

On peut concevoir alors qu'à quantité égale la concentration d'histamine dans la muqueuse gastrique est plus élevée dans ce dernier groupe. Cette interprétation différente des résultats expliquerait une partie de la perte d'histamine que SCHAYER et IVY attribuent au phénomène de la sécrétion.

On peut soupçonner d'autre part que le métabolisme général des animaux est perturbé par l'important amaigrissement provoqué par le jeûne prolongé. L'évaluation d'éventuelles variations d'histamine dans d'autres organes que ceux du tube digestif eût rendu compte d'anomalies métaboliques non spécifiques du tube digestif.

En conclusion, il nous semble imprudent de se référer à des animaux ayant perdu $1/6$ de leur poids. Dans cette expérience c'est le groupe d'animaux qui n'a pas maigri qui doit servir de groupe-témoin. La concentration d'histamine dans la paroi gastrique chez des Rats

soumis à 72 heures de jeûne s'élève . C'est sous cette forme que l'on peut exprimer les meilleures conclusions de cette expérience.

Ainsi il est impossible d'affirmer actuellement que l'excitation des cellules pariétales s'accompagne d'une libération d'histamine de la paroi gastrique.

C - LE METABOLISME DE L'HISTAMINE DE LA PAROI GASTRIQUE

D'intéressants résultats ont été obtenus par une autre façon d'aborder le problème. En modifiant le métabolisme de l'histamine, on peut espérer perturber le processus normal de la stimulation de la sécrétion gastrique.

Plusieurs types "d'interventions" sur le métabolisme de l'histamine sont théoriquement possibles.

- a - La destruction de l'histamine est assurée par plusieurs systèmes enzymatiques. Le plus important est celui de la diamino-oxydase (ou histaminase) qui inactive l'histamine par désamination oxydative.

Dans l'hypothèse de la participation de l'histamine au mécanisme de l'excitation des cellules pariétales, l'administration d'histaminase devrait réduire la sécrétion gastrique. A l'inverse, l'administration de substances antihistaminasiques, telles que l'aminoguanidine ou les dérivés de l'isoniazide, devrait augmenter l'activité des cellules pariétales.

- b - Il est possible de modifier le stock d'histamine des tissus.

D'une part, certains corps agissant sur les labrocytes, libèrent

de larges quantités d'histamines.

D'autre part, il est théoriquement possible d'interrompre ou d'accélérer la formation d'histamine à partir de l'histidine en bloquant ou en activant l'histidine décarboxylase.

LE PROBLEME DE L'HISTAMINASE

L'absence dans les tissus gastriques du Chien de systèmes enzymatiques catabolisant l'histamine est un fait généralement admis depuis sa constatation par BEST et MAC HENRY (1930). KOBAYASCHI et IVY (1959 a) l'ont confirmé par une très précise méthode de dosage à l'histamine radio-marquée. Une infime quantité d'histamine est cependant détruite par la muqueuse gastrique suivant un processus inconnu. L'impossibilité de caractériser dans l'estomac les métabolites habituels de l'histamine, acide imidazole-4-acétique ou acide méthylimidazole-4-acétique semble indiquer qu'il ne s'agit pas d'une action enzymatique.

On n'a pas manqué d'insister sur le fait que l'absence d'histaminase dans la muqueuse gastrique assure une condition particulièrement favorable et économique à l'activité de petites quantités d'histamine sur les cellules pariétales. La finalité de cette situation semble plus évidente encore quand on remarque que l'intestin grêle est l'un des organes les plus riches en diamino-oxydase.

Toutes les espèces animales ne bénéficient pas cependant d'un tel avantage gastrique. LINDELL et WESTLING (1953) rapportent que l'estomac du Cobaye ne détruit quasiment pas l'histamine. Mais KOBAYASCHI et IVY (1959 b) constatent que la muqueuse gastrique du Rat contient un peu d'histaminase: 40 pour cent d'une quantité d'histamine ajoutée à des extraits de muqueuse sont transformés en acide imidazole-4-acétique.

L'étude de la sécrétion gastrique, après administration d'histaminase, s'est longtemps heurtée à la difficulté d'obtenir des préparations non toxiques. Cependant GROSSMAN et ROBERTSON (1948) ont réussi à réduire la sécrétion gastrique provoquée par l'ingestion d'un repas ou l'injection de substances parasymphomimétiques chez le Chien, en administrant par voie veineuse une préparation d'histaminase extraite du rein du Porc. Bien que les animaux n'aient pas présenté de signes d'intoxication, les auteurs ont eux-mêmes limité l'interprétation de leurs résultats. En l'absence de préparation parfaitement pure, on ne peut affirmer que l'inhibition de la sécrétion gastrique soit une conséquence de la destruction de l'histamine, donc une action spécifique de l'histaminase.

LES INHIBITEURS DE L'HISTAMINASE

Bien que les premières substances antihistaminiques soient connues depuis 1938 (ZELLER), l'exploration du mécanisme de la sécrétion gastrique n'a bénéficié que récemment de leur activité.

LIN et coll. (1956), IVY et coll. (1956) ont constaté que l'aminoguanidine d'une part, la 1 isonicotinyl-2-isopropylhydrazine et l'isonicotinylhydrazine d'autre part, augmentaient considérablement le volume et la sécrétion acide stimulée par l'ingestion d'un repas chez le Chien. Ainsi un repas de 100 grammes provoque normalement dans la poche de HEIDENHAIN d'un Chien la sécrétion de 110 milligrammes d'acide chlorhydrique, et 276 milligrammes après injection intra-veineuse de 20 mg/kg d'aminoguanidine.

L'augmentation de la sécrétion gastrique sous l'influence des divers inhibiteurs de l'histaminase est donc considérable. LIEPINS et coll. (1958) confirment que ces corps agissent en inhibant la diamino-oxydase. Il faudrait

donc conclure que l'histamine intervient dans la stimulation de la sécrétion gastrique par l'ingestion d'un repas.

Cependant l'absence totale de diamino-oxydase dans les tissus gastriques du Chien exclut que les inhibiteurs de cette enzyme favorisent l'activité de l'histamine contenue dans la paroi gastrique.

Il est impossible actuellement d'indiquer l'origine de l'histamine libérée par l'ingestion d'un repas. Il est peu probable qu'elle provienne de l'intestin : l'augmentation de la sécrétion gastrique en effet se produit bien avant le début de la phase intestinale.

Pour interpréter l'augmentation de la sécrétion gastrique sous l'influence des inhibiteurs de l'histamine il faut tenir compte en outre de plusieurs faits.

Aminoguanidine et dérivés de l'izoniazide stimulent à eux seuls la sécrétion gastrique. Leur activité paraît faible mais elle est incontestable aux doses utilisées expérimentalement. On peut donc leur attribuer une activité propre sur les cellules pariétales. Peut être s'agit-il d'un simple abaissement du seuil de leur sensibilité.

D'autre part, on sait que l'iproniazide et l'isoniazide ont une action stimulante sur le système nerveux central. Quel qu'en soit le mécanisme, on ne peut exclure la possibilité d'une "facilitation" de la sécrétion gastrique d'origine nerveuse.

Enfin, nous avons déjà rapporté que l'aminoguanidine renforce l'activité sécrétoire d'un isomère de l'histamine, la 1-2-4-triazole éthylamine (IVY et LIEPINS, 1960). Or LINDELL a établi que ce corps n'est pas métabolisé par l'histaminase. Cette constatation ne permet donc pas d'affirmer que l'augmen-

tation de la sécrétion gastrique stimulée par l'injection d'histamine ou l'ingestion d'un repas est due exclusivement aux propriétés anti-histaminasiques de l'aminoguanidine.

Il n'en reste pas moins que le renforcement de l'excitation des cellules pariétales par les antihistaminasiques est un des faits expérimentaux les plus favorables au rôle physiologique de l'histamine dans le mécanisme de la stimulation de la sécrétion gastrique.

LES LIBERATEURS D'HISTAMINE

L'injection de 48/80 par voie veineuse provoque une intense réponse gastrique. SMITH (1953) a montré que la libération massive d'histamine à partir des tissus périphériques, notamment muscles et peau explique ce phénomène et que l'histamine de la paroi gastrique y a peu de part. En effet, chez le Chat, le taux de l'histamine gastrique est peu modifié par l'injection de 48/80.

FELDBERG et TALESNIK (1953) ont dans les mêmes conditions constaté que le 48/80 libère l'histamine de la peau, du coeur, des muscles du Chien et non de l'estomac ni du duodénum.

BINET et Mademoiselle QUIVY (1955) rapportent que l'injection rétrograde de 48/80 dans l'artère splénique du Chien n'altère pas le taux de l'histamine gastrique, ni celui de l'héparine.

SMITH (1960) précise chez l'Homme que la libération d'histamine est plus abondante à partir du corps de l'estomac que de l'antré et surtout que la sous-muqueuse est la seule tunique à faire les frais de cette déplétion.

Enfin MONGAR et SCHILD (1952) ont établi un parallèle entre l'inefficacité relative des libérateurs d'histamine et l'infime libération d'histamine à partir des tissus gastriques lors du choc anaphylactique, chez le Cobaye. Neuf à onze pour cent seulement de l'histamine totale sont libérés.

Les libérateurs d'histamine modifient donc peu le stock d'histamine de la paroi gastrique. Leur emploi ne permet pas d'étudier le retentissement sur la sécrétion gastrique d'un appauvrissement en histamine prolongé de la muqueuse gastrique.

Le mode de fixation de l'histamine explique vraisemblablement l'impuissance des libérateurs d'histamine. En effet, RILEY et WEST (1955) ont constaté chez le Porc et le Rat que la muqueuse gastrique, tout spécialement dans la zone antrale, ne contient pas ou peu de labrocytes. Il faut admettre que la situation de l'histamine dans ces tissus est tout à fait originale. Peut-être l'histamine est-elle "hébergée" dans les cellules à mucus, nombreuses en cet endroit. La signification de ce fait reste actuellement mystérieuse.

LA BIOGENESE DE L'HISTAMINE

L'autre procédé théorique pour réduire ou élever le taux d'histamine de la muqueuse gastrique est d'empêcher ou faciliter sa formation. Mais l'étude, par cette technique, de la stimulation de la sécrétion gastrique se heurte aux incertitudes qui entourent la genèse de l'histamine gastrique.

HOLTZ (1937), WATON (1956) ont montré l'existence d'histidine-décarboxylase dans divers tissus du Rat, dont la muqueuse gastrique. Cette enzyme a un pH optimal à 8,5, est inhibée par la cortisone, activée par le benzène.

Or SCHAYER (1956-1957) a également établi que la muqueuse pylorique du Rat est capable de former de l'histamine fixe à partir de l'histidine. Il s'agirait même d'un des tissus les plus actifs à ce point de vue. La muqueuse du corps est par contre totalement dépourvue de cette faculté. L'histidine décarboxylase ainsi mise en évidence est caractérisée par son pH optimal à 7,2 et par sa stabilité. Elle est inhibée par le benzène, la semi-carbozide; son activité est accrue par la cortisone. Ces caractères originaux font envisager l'existence d'un type d'histidine-décarboxylase propre à la muqueuse pylorique.

TELFORD et WEST (1960) confirment in vivo, chez des Rattes, l'activation par des corticoïdes, du système enzymatique qui assure la formation d'histamine dans la muqueuse pylorique. L'injection de fluorocortisone, par exemple, répétée plusieurs jours de suite, triple le contenu histaminique de la muqueuse gastrique et diminue cependant celui de la peau et de l'intestin. Ces mêmes auteurs rapportent que des ulcérations et des hémorragies marquent la muqueuse gastrique de leurs animaux.

La signification de ces différents résultats n'est pas évidente. Nous-mêmes (PARROT et VASSEUR, 1960) n'avons pas trouvé d'histidine-décarboxylase dans la muqueuse gastrique du Rat (et du Cobaye). Ce résultat divergeant a peut être une explication technique. La mesure de la formation d'histamine par un tissu in vitro exige le concours de plusieurs facteurs. TELFORD et WEST (1961) ont défini les conditions optimales d'activité de chacun de ces facteurs. Ainsi le temps d'incubation doit être de 3 heures au moins et la quantité de tissu étudié de 800 mg. Ces normes sont très nettement supérieures à celles que nous avons respectées. Il n'est pas certain cependant que des divergences du même ordre, qui opposent les découvertes d'auteurs déjà cités, s'expliquent de même façon. Ainsi le poumon du Rat contient de l'histidine-décarboxylase selon SCHAYER (1956), selon

PARROT et VASSEUR (1960), alors que WATON (1956) n'en trouve pas.

D'autre part, le mécanisme de la formation de l'histamine dans la muqueuse gastrique du Rat est encore bien incertain.

- WATON ne semble pas avoir constaté que les corticoïdes exagèrent l'activité enzymatique de la muqueuse gastrique.
- Alors que la muqueuse pylorique possède seule la capacité de former de l'histamine selon SCHAYER (1956), TELFORD et WEST (1960) rapportent que les corticoïdes élèvent dans la même proportion le taux d'histamine dans les zones pylorique et fundique de la muqueuse gastrique.
- Des résultats de ROSE et BROWN (1940) montrent, chez le Rat également, que la surrénalectomie augmente considérablement le taux de l'histamine dans la muqueuse gastrique et provoque l'apparition de nombreuses ulcérations.
- Enfin HIRSCHOWITZ et UNDERHILL (1959) rapportent, toujours chez le Rat, que la surrénalectomie réduit la sécrétion acide de l'estomac et que l'injection de cortico-stimuline ne la stimule pas. De même VALETTE et HUIDOBRO (1959) montrent que la cortisone à dose élevée abaisse l'acidité gastrique spontanée et provoquée par l'injection sous-cutanée d'histamine. MANRIQUE et coll. (1958) constatent que l'amphénone (inhibiteur de l'activité du cortex surrénal) réduit le volume de l'acidité libre du suc gastrique.

On peut donc concevoir que la stimulation de la sécrétion gastrique n'est pas exagérée par l'augmentation du contenu histaminique de la paroi gastrique. Par contre, on doit en rapprocher l'apparition d'ulcérations de la muqueuse.

L'incohérence apparente de ces résultats complique l'exploration du mécanisme de l'excitation des cellules pariétales. Leur interprétation doit tenir compte sans aucun doute de l'espèce animale qui est utilisée dans ces expériences. Rappelons que le Rat est particulièrement réfractaire à l'histamine ; rappelons aussi que de l'histaminase a été identifiée dans sa muqueuse gastrique. En outre, mâles et femelles de cette espèce ne possèdent pas le même matériel enzymatique.

Il est donc utile de répéter ces expériences sur d'autres espèces animales. A ce propos, il convient de rappeler que l'existence de l'histidine-décarboxylase n'a jamais pu être prouvée dans aucun tissu du Chat et du Chien. WERLE (1956) seul en rapporte la présence dans la muqueuse gastrique de l'Homme.

Bien que cette orientation des recherches semble devoir être féconde au point de vue physiologique et surtout physiopathologique, les résultats rapportés ne permettent actuellement aucune conclusion en faveur du rôle physiologique de l'histamine.

ooOoo

II - ELIMINATION DE L'HISTAMINE DANS LE SUC GASTRIQUE

=====

Le suc gastrique apparaît comme une voie normale d'évacuation de l'histamine éventuellement libérée lors de la stimulation des cellules pariétales.

De fait, on trouve fréquemment un équivalent histaminique dans le suc gastrique. Mais la variation des chiffres rapportés est telle qu'il est impossible d'établir une valeur moyenne, quelle que soit l'espèce animale. Par exemple BORBOLA, BIKICH et HETENYI trouvent dans le suc gastrique de 11 sujets normaux, à jeun, les valeurs suivantes : 0,0,0,0,0,7,7,10,10,16, 17 microgrammes d'histamine par litre.

Bien qu'on n'ait pu obtenir cette substance à l'état cristallisé à partir d'importantes quantités de suc (10 litres, BROWN et SMITH, 1935), la constance et la concordance des réponses aux batteries classiques de tests utilisés permettent affirmer qu'il s'agit bien d'histamine. Ainsi EMMELIN et KAHLSON (1944) évaluent l'activité de l'équivalent histaminique du suc gastrique sur l'iléon terminal de Cobaye en milieu atropiné, la pression artérielle du Chat anesthésié, le tonus des muscles bronchiques du Cobaye et du Chat, la motricité du petit intestin du Chat et la sécrétion gastrique du Chat. En outre, ils confirment que l'incubation avec de l'histamine inactive la substance histaminomimétique du suc gastrique et que les anti-histaminiques en abolissent l'activité.

Cependant la présence d'histamine dans le suc gastrique a été très diversement interprétée.

BROWN et SMITH (1935) semblent avoir été les premiers à rechercher si

l'estomac "sécrète" de l'histamine. Ils recueillent le suc gastrique chez l'Homme par aspiration, à jeun et après injection sous-cutanée d'histamine. La concentration de l'histamine dans le suc gastrique apparaît extrêmement variable et on ne peut affirmer qu'elle soit plus élevée dans les échantillons de suc prélevés après injection d'histamine. A leur avis une concentration moyenne de 0,7 mg/litre quoique supérieure à celle du plasma ne semble pas indiquer que le suc gastrique soit un important moyen d'évacuation de l'amine biogène.

De même, MAC INTOSH (1938) n'établit pas de relation entre la quantité d'histamine libérée dans le suc gastrique et la quantité d'acide chlorhydrique produite après une stimulation mais il souligne que la concentration de l'histamine du suc est d'autant plus élevée que le volume de la sécrétion est plus important.

EMMELIN et KAHLSON (1944) ont recueilli le suc gastrique de chats et de chiens porteurs de poches gastriques, après différents types de stimulation. Ils évoquent la phase nerveuse par repas fictif, excitation électrique des vagues ou injection d'acétylcholine dans le ventricule latéral. L'intubation d'aliments dans l'estomac ou l'injection de gastrine stimulent la phase hormonale.

Dans tous les cas, le suc gastrique contient de l'histamine à des concentrations variant de 5 à plus de 100 microgrammes par litre (concentrations nettement plus élevées que celle du plasma). Le suc recueilli après injection d'histamine contient également un équivalent histaminique à des concentrations du même ordre.

La présence d'histamine dans le suc gastrique, quelle que soit le type de stimulation qui excite les cellules pariétales, incline EMMELIN et KAHLSON à penser que la libération d'histamine à partir de la muqueuse

fundique est une étape nécessaire du mécanisme physiologique de la sécrétion gastrique.

Cette conclusion paraît cependant discutable. Les auteurs soulignent eux-mêmes que la concentration de l'histamine dans le suc gastrique est constante quelle que soit le mode de stimulation utilisé. Ils remarquent également que la concentration d'histamine est indépendante du volume de la sécrétion. Par contre les cellules pariétales, écrivent-ils, produiraient un suc acide dont la concentration en histamine est constante. Autrement dit, la quantité d'acide chlorydrique produit doit être proportionnelle à la quantité d'histamine libérée dans le suc gastrique.

Il est regrettable dans ces conditions que les auteurs n'aient pas mesuré le débit d'acide chlorydrique dans la sécrétion car on n'a jamais prouvé que la quantité d'histamine libérée est en rapport avec la sécrétion acide (qui est le seul témoin de l'activité des cellules pariétales). Par exemple la concentration d'histamine dans des sucs gastriques recueillis à jeun - qui par définition contiennent très peu d'acide chlorydrique - est comparable à la concentration d'histamine de sucs recueillis après stimulation.

La précarité des conclusions d'EMMELIN et KAHLSON est encore soulignée par les résultats d'ADAM et coll. (1954). Ceux-ci perfusent de l'histamine à doses progressives chez l'Homme. Ils constatent que la production d'acide chlorydrique s'élève en fonction de la dose d'histamine reçue. Mais la quantité d'histamine mesurée dans le suc gastrique ne varie pas avec l'intensité de la réponse ou débit de sécrétion acide.

Enfin CODE, HALLENBECK et GREGORY (1947) ont également essayé d'établir un rapport entre la présence d'histamine dans le suc gastrique et le débit d'acide chlorydrique chez le Chien. Il apparaît qu'après diverses

stimulations la concentration est très élevée dans le suc gastrique produit dans la première demi-heure qui suit la stimulation, alors que le débit et la concentration d'acide chlorhydrique sont faibles. Dans les échantillons suivants, la concentration d'histamine dans le suc gastrique s'effondre alors que la production d'acide atteint son maximum. Il n'y a donc, pour ces auteurs, pas de relation entre la libération d'histamine dans le suc gastrique et la formation d'acide chlorhydrique. Ils concluent que la simple évaluation de l'équivalent histaminique du suc gastrique ne permet pas d'explorer les facteurs qui aboutissent à l'excitation des cellules pariétales.

Cependant CODE (1956) propose une nouvelle exégèse de la publication de CODE, HALLENBECK et GREGORY (1947). Ainsi au cours de 24 expériences réalisées sur plusieurs chiens porteurs d'une poche gastrique, la sécrétion gastrique est stimulée par ingestion d'un repas. On évalue toutes les demi-heures le volume de la sécrétion et les quantités d'histamine et d'acide chlorhydrique produites.

Les résultats de 9 de ces expériences permettent à CODE d'établir que le débit de l'histamine dans le suc gastrique serait dans l'ensemble fonction du volume de la sécrétion et du débit d'acide chlorhydrique.

Mais sa concentration varie au cours de la sécrétion gastrique. Très élevée lors de la première demi-heure - 89 nanogrammes d'histamine sont éliminés par ml de suc - elle diminue rapidement dans la seconde demi-heure pendant laquelle 11 nanogrammes sont éliminés par ml de suc ; elle se stabilise enfin à 6 nanogrammes par ml de suc. Rapporté au débit de l'acide chlorhydrique, le débit d'histamine diminue lui aussi en fonction du temps.

En l'absence de valeurs numériques détaillées il est difficile d'analyser

statistiquement ces résultats. CODE écrit lui-même que pour les deux premières demi-heures la signification en est douteuse (*hardly significant*). D'ailleurs la constatation que le rapport $\frac{\text{débit histamine}}{\text{débit d'acide chlorhydrique}}$ varie à la suite d'une stimulation de la sécrétion gastrique n'est guère en faveur de l'activité de l'histamine sur les cellules pariétales.

En outre on se demande quelle signification il convient d'attribuer aux 13 autres expériences réalisées en 1947 que CODE ne retient pas dans ses conclusions de 1956. La même stimulation, répétée à 9 reprises (CODE, HALLENBECK et GREGORY 1947) provoque l'élimination d'histamine dans le suc gastrique de façon très variable : cinq fois l'histamine est mesurable dans le suc gastrique aux concentrations suivantes : 15;12;11;8,5;6,6 microgrammes par litre ; 4 fois la libération d'histamine est minime, au point d'être indétectable. Il nous semble cependant que si l'histamine intervient dans le processus de stimulation des cellules pariétales, une même stimulation chez un même animal devrait libérer des quantités comparables d'histamine.

Pour donner une signification à la libération d'histamine dans le suc gastrique, il faut satisfaire aux trois exigences suivantes :

- a - Une même stimulation sur un même animal doit libérer des quantités comparables d'histamine,
- b - les quantités d'histamine libérées doivent être en relation avec l'intensité de la stimulation ou de la réponse.
- c - des activités sécrétoires égales, par exemple juste maximales, provoquées par différents modes de stimulation doivent être ac-

compagnées de la libération de quantités comparables d'histamine.

La présence d'histamine dans le suc gastrique recueilli ~~à~~ jeun, à des concentrations analogues à celles relevées dans le suc gastrique après stimulation (BROWN et SMITH, EMMELIN et KAHLSON, ADAM et coll.) les variations considérables de la concentration d'histamine du suc gastrique d'un même animal après une même stimulation (CODE et coll.) nous font suspecter la validité de cette technique pour explorer le processus de la sécrétion gastrique.

Enfin, il convient de rappeler que le suc gastrique n'est pas la seule humeur à contenir de l'histamine. BROWN et SMITH (1935) rapportent qu'une substance histaminomimétique est présente dans la salive humaine. FELDBERG (1955) en cite la présence dans la bile, les sécrétions du nez.

ooOooo

II - EXCRETION URINAIRE DE L'HISTAMINE

=====

On trouve normalement de l'histamine dans les urines. Or ADAM et coll. (1954), pratiquant chez l'Homme des perfusions d'histamine à doses croissantes, remarquent que la sécrétion gastrique et l'excrétion urinaire d'histamine varient proportionnellement en fonction des doses injectées.

MITCHELL et CODE (1954) établissent que l'ingestion d'un repas de viande est suivie d'une augmentation de l'élimination urinaire de l'histamine chez l'Homme.

UPDIKE, CODE et HALLENBECK (1958), IRVINE et CODE (1958) font la même constatation chez le Chien.

CODE (1956) en tire argument pour illustrer la mobilisation d'histamine lors de la sécrétion gastrique.

Il est acquis maintenant que cet excès d'élimination de l'histamine après l'ingestion d'un repas a une autre signification. En effet, la stimulation de la phase nerveuse de la sécrétion gastrique par hypoglycémie insulinique, la stimulation de la phase gastrique par ingestion d'un repas de lait et de pain ne sont pas suivies d'une augmentation de l'élimination urinaire de l'histamine. De même l'hypersécrétion gastrique que provoque le transplant de la zone antrale sur le colon, suivant la technique de DRAGST EDT, ne coïncide pas avec une élimination accrue de l'histamine.

IRVINE et CODE (1958) ont eux-mêmes établi l'origine alimentaire de l'histamine éliminée en excès dans les urines. L'introduction de viande

directement dans le jéjunum par sonde - qui exclut la participation de l'estomac à la digestion - est suivie d'un accroissement de l'élimination urinaire de l'histamine. D'autre part le même phénomène se produit chez un Chien normalement alimenté par la bouche, mais gastrectomisé.

Donc l'histamine éliminée en excès ne témoigne sûrement pas de l'excitation des glandes gastriques, mais est liée à la nature des aliments ingérés. IRVINE, DUTHIE et WATON (1959) ont prouvé que la faune intestinale décarboxyle l'histidine de la viande : l'histamine ainsi produite en quantité massive passe dans la circulation porte. L'administration d'antibiotiques qui détruit cette faune abolit l'excrétion excessive d'histamine après un repas de viande.

Cependant SCHAYER et IVY (1957) posent de nouveau le problème de l'élimination d'histamine dans les urines lors de la digestion. Ces auteurs étudient l'élimination urinaire d'histamine radiomarquée chez des Rats qui ont reçu de l'histidine radiomarquée en injection sous-cutanée. Ces animaux sont soumis alternativement à des périodes de jeûne et d'alimentation normale. Les périodes de digestion sont caractérisées par une élimination d'histamine radiomarquée accrue de 78%. Ce qui tend à prouver que l'ingestion d'un repas provoque la libération d'histamine.

En fait, il n'est pas prouvé pour autant que cette libération d'histamine est due à l'excitation des glandes gastriques.

De même qu'à propos des variations du taux d'histamine de la paroi gastrique d'animaux soumis à un jeûne prolongé déjà cités, les variations d'élimination urinaire de l'histamine peuvent relever des phénomènes métaboliques totalement indépendants de la sécrétion gastrique. Les résultats de SCHAYER et IVY signifient que le jeûne perturbe le métabolisme de l'histamine.

Pour établir la signification de l'accroissement de l'élimination urinaire lors de la digestion, d'autres explorations semblent nécessaires. La mesure de l'histamine plasmatique dans divers secteurs sanguins, notamment du système porte, à jeun puis lors de la stimulation de la sécrétion gastrique serait d'un primordial intérêt.

ooOoo

IV - VARIATIONS DE L'HISTAMINEMIE AU COURS DE LA SECRETION

GASTRIQUE

Le courant sanguin est sans aucun doute une voie d'évacuation naturelle de l'histamine libérée à partir de la paroi gastrique. Pourtant, toutes les tentatives rapportées jusqu'à présent pour déterminer une variation de l'histaminémie lors de la digestion ont été vaines.

Certes KOSKOWSKI (1933) a constaté l'apparition d'une activité histaminique dans le sang veineux chez l'Homme dans les heures qui suivent l'ingestion d'un repas. Il est cependant peu probable qu'il s'agisse d'histamine : d'une part le sang est essayé directement, sans extraction préalable, sur l'utérus de Cobaye. D'autre part aucune tentative d'identification de l'histamine n'est rapportée par l'auteur.

Mac INTOSH (1938) ne constate pas d'augmentation de l'histamine dans le sang veineux gastrique d'un chien après stimulation électrique des vagues ou ingestion d'un repas. Il est vrai que les éventuelles variations de la fraction plasmatique de l'histamine, dont les valeurs normales sont faibles par rapport à celles de l'histamine du sang total, peuvent fort bien avoir été masquées.

EMMELIN et coll. (1941) ont dosé l'histamine dans le plasma veineux gastrique avant et après stimulation de la sécrétion gastrique sans relever de variations. La signification de ces résultats est cependant limitée. On sait en effet que les cellules pariétales peuvent être excitées par l'injection

de doses d'histamine si petites qu'elles ne provoquent pas de variations de l'histaminémie plasmatique.

En terminant, il convient de rappeler que l'histamine d'origine intestinale est responsable de l'hypersécrétion gastrique consécutive aux anastomoses veineuses porto-caves. IRVINE et coll. (1959) ont montré que les petites quantités d'histamine normalement absorbées par l'intestin sont incapables de stimuler la sécrétion d'acide chlorhydrique mais deviennent efficaces après dérivation du sang portal dans la grande circulation.

Le foie a la faculté (et le rôle) d'inactiver l'histamine intestinale. La perfusion d'égales quantités d'histamine dans la grande circulation et dans la circulation portale d'un même chien montre en effet que le passage de l'histamine à travers le foie réduit de même façon la réponse acide gastrique et l'excrétion urinaire d'histamine libre.

CONCLUSION

=====

Nous avons établi la valeur moyenne du taux de l'histamine dans la partie fundique et dans la partie antrale de la muqueuse de l'estomac du Cobaye.

Dans les limites de précision du dosage biologique de l'histamine, nous n'avons pas constaté de différences significatives de cette valeur chez les animaux à jeun et en période digestive.

La présentation de ces résultats nous a donné l'occasion d'exposer les arguments avancés pour soutenir la participation de l'histamine au mécanisme d'excitation des cellules pariétales.

L'étude critique des conclusions formulées dans ce sens nous permet d'affirmer qu'il n'existe à présent aucune preuve formelle du rôle physiologique de l'histamine dans le déclenchement de la sécrétion d'acide chlorhydrique.

Par contre, l'originalité du système enzymatique qui assure la décarboxylation de l'histidine dans la muqueuse pylorique et la singularité du mode de fixation de l'histamine dans la muqueuse gastrique posent en termes nouveaux le problème général de la signification de la présence d'histamine dans les tissus.

L'apparition de lésions et l'augmentation des valeurs de l'histamine de la muqueuse gastrique au cours d'expérimentations sur la glande cortico-surrénale permettent d'attribuer à l'histamine certaines responsabilités dans la physio-pathologie de l'estomac.

ooOoo

Vu, le Président de Thèse :

Pr. J.L. PARROT

Vu, le Doyen de la Faculté :

Pr. L. BINET

Vu et permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

J. SARRAILH

BIBLIOGRAPHIE

=====

- ADAM H.M., CARD W.I., RIDDELL, M.J., ROBERTS M. et STRONG J.A. (1954). The effect of intravenous infusion of histamine on the urinary histamine and on gastric secretion in Man. Brit. J. Pharmacol., 9, 62.
- BABKIN B. P. (1938) some recent advances in the physiology of gastric secretion. Amer. J. Diges. Dis. 5 , 107 -
- BABKIN B.P. (1950). Secretory mechanism of the digestive glands, Hoeber Inc.
- BABKIN B.P., CHAISSON A.F. et FRIEDMAN M.H.F. (1935). Factors determining the course of the gastric secretion in elasmobranchs J. Biol. Bd. Can. , 1 (4).
- BARGER G. et DALE H.H. (1910) β -Iminazolethylamine ; a depressor constituent of intestinal mucosa. J. Physiol. Lond., 41, 499
- BAUER A. et UVNAS B. (1944) The activity of the gastric secretory excitant of the pyloric mucosa after treatment with histaminase. Acta. Physiol. Scand., 8, 1958.
- BAYLIS W.M. et STARLING E.H. (1902). The mechanism of pancreatic secretion J. Physiol. Lond. 28, 325.
- BEST C.H. et Mc HENRY E.W. (1930) The inactivation of histamine. J. Physiol. Lond., 70, 349
- BINET L. et QUIVY D. (1955). Sur l'éventuelle mobilisation de l'histamine et de l'héparine gastriques chez le Chien sous l'action d'un libérateur d'histamine (composé 48/80) C.R. Soc. Biol. 149, 1739.

- BORBOLA J., BIKICH G. et HETENYL G. (1951). Détermination of histamine in the gastric juice of man with special respect to duodenal ulcer in the active stage. *Acta Med. Hung.* 2, 259-268.
- BORN, G.V.R. et VANE, J.R.-(1953). Gastric secretion induced by histamine. *J. Physiol. Lond.* , 121, 445
- BROWN G.L. et SMITH, R.G. (1935). An histamine-like substance in the gastric juice. *Amer. J. Physiol.*, 113, 455
- BURSTALL P.A. et SCHOFFIELD B. (1953). Secretory effects of psychic stimulation and insuline hypoglycemia on Haiden hain pouches in Dogs. *J. Physiol. Lond.*, 120, 383
- CARNOT P. , KOSKOWSKI W. et LIBERT E. (1922) L'influence de l'histamine sur la sécrétion des sucs digestifs chez l'homme. *C.R. Soc. Biol.* , 86 , 575.-
- CHAPMAN N.D., JYHNS L.M. et HARKINS NN. (1960). The mechanism of vagus influence on the hormonal phase of gastric acid secretion, *Surgery*, 47, 722.
- CODE C.F. (1956) Histamine and gastric sécrétion. Ciba Foundation Symposium London, Churchill, Ltd.
- CODE C.F., HALLENBECK G.A. et GREGORY R.A. (1947). Histamine content of canine gastric juice. *Amer. J. Physiol.*, 151, 593
- DALE H.N. et LAIDLAW P.P. (1910-1911). The physiological action of B. iminazolethylamine *J. Physiol. Lond.* 41, 318
- DAVENPORT H.W. et CHAVRE V.J. (1950) *Gastroenterology*, 15, 467
- DEL RUE G. (1930) Etude de la sécrétion acide de l'estomac ; secretion acide de la muqueuse isolée de Grenouille. *Technique., Arch. Int. Physiol.*, 30, 196.
- DE VITO R.V., JONES T.W., MARTINIS A.J., NYHUS L.M. et HARKINS H.N. (1958). Modification of gastrin mechanism by antroneurolysis *Surg. Forum.*, 9, 425.

III

- DOUGLAS W.W., FELDBERG W., PATON W.D.M. et SCHACHTER M. (1951). Distribution of histamine and substance P in the Wall of the Dog's digestive tract. *J. Physiol.* 115, 163, 176
- DRAGSTEDT L.R., OBERHELMANN J., WOODWARD E.R. et SMITH G.A. (1952). Interrelations between the cephalic and gastric phases of gastric secretion. *Amer. J. Physiol.* 171, 7
- EDKINS J.S. (1906). The chemical mechanism of gastric secretion *J. Physiol. Londres* 34, 133
- EDKINS J.S. et TWEEDY M. (1909). The natural channel of absorption evoking the chemical mechanism of gastric secretion *J. Physiol. Lond.*, 38, 263.
- EMMELIN N., KAHLSON G.S. et WICKSELL D. (1941). Histamine in plasma *Acta Physiol. Scand.* 2, 123
- EMMELIN N. et KAHLSON G.S. (1944). Histamine as a physiological excitant of gastric secretion. *Acta. Physiol. Scand.*, 8, 289
- FELDBERG W. (1956). Distribution of histamine in body. Ciba Foundation Symposium London, Churchill, Ltd
- FELDBERG W. et HARRIS G.W. (1953) Distribution of histamine in the mucosa of the gastro-intestinal tract of the dog. *J. Physiol. Lond.* 120 , 352-364
- FELDBERG W. et TALESNIK J. (1953). Réduction of tissu histamine by compound 48/80 *J. Physiol. Lond.*, 120, 550-568
- FRIEDMAN M.H.F. (1942). Gastric secretion in Necturus. *J. Cell. and Comp. Physiol.*, 20, 379
- GAVIN G., Mc HENRY E.N. et WILSON M.J. (1933) Histamine in canine gastric tissues *J. Physiol. Lond.*, 79, 234
- GREGORY R.A. et TRACY J. (1959). The Préparation and properties of gastrin. *J. Physiol. Lond.*, 149, 70 P.
- GROSSMANN M.I., ROBERTSON C. et ROSIERE C.E. (1952). The effect of some compounds related to histamine on gastric acid secretion. *J. Pharmacol. Exper. Thérap.* 104, 277.

- GROSSMANN M.I. et ROBERTSON C.R. (1948) . Inhibition by histaminase of gastric secretion in Dogs. *Amer. J. Physiol.*, 153, 447
- HAEGER K. et KAHLSON G.S. (1952). Distribution of histamine and histaminase in the gastro-intestinal mucosa of fed and starved cats. *Acta Physiol. Scand.* 25, 230
- HANSON M.E., GROSSMANN M.I. et IVY A.C. (1948). Doses of histamine producing minimal and maximal gastric secretory responses in Dog and Man. *Amer. J. Physiol.*, 153, 242
- HARPER A.A. (1946). The effect of extracts of gastric and intestinal mucosa on the secretion of HC 1. by the cat's stomach. *J. Physiol. Lond.*, 105, 31 p.
- HILL R.W., CODE C.F. et KENNEDY J. (1959) Changes in concentration of histamine in canine gastric mucosa during secretion *Amer. J. Physiol.*, 197, 5
- HIRSCHOWITZ R.I. et UNDERHILL W.G. (1959). Synthesis and secretion of pepsinogen in the rat ; effets of alteration of adrenal activity and of body hydration. *Amer. J. Physiol.*, 196, 837
- HOLTZ L. (1937) . Oxydo-réduction katalysches von histamin aus histidin. *Arch. Exp. Path. Pharmacol.*, 187, 589
- IRVINE W.T. et CODE C.F. (1958) Gastric secretion and free histamine in urine. *Amer. J. Physiol.*, 195, 202
- IRVINE W.T., DUTHIE H.L. et WATON N.G. (1959) . Excretion urinaire d'histamine libre après repas protéique. *Lancet*, n° 1, p. 1061.
- IRVINE W.T., DUTHIE H.L., RITCHIE, WATON N.G. (1959). Rôle du foie dans l'absorption de l'histamine à partir du tractus digestif. *Lancet* N° 1, p. 1064.
- IVY A.C. (1930). The role of hormones in digestion. *Physiol. Rev.* 10, 282
- IVY A.C. (1958). Gastro intestinal changes in the rat on realimentation. *Amer. J. Physiol.*, 195, 216
- IVY A.C. (1958). Derivatives of histamine metabolism, inhibition of histamine metabolism and gastric secretion. *Fed. Proc.* 17.

- IVY A.C. et FARRELL J.I. (1925). Contributions to the physiology of gastric secretion . VIII the proof of a humoral mechanism. Amer. J. Physiol., 74, 639
- IVY A.C. et JAVOIS A.J. (1925) Contributions to the physiology of gastric secretion. Amer. J. Physiol., 71, 604
- IVY A.C. et LIEPINS K.W. (1960). Effect of 1, 2, 4, Triazole ethylamine on gastric secretion. Amer. J. Physiol. , 198, 614
- IVY A.C. , LIM R.K.S. et Mc CARTHY J.E. (1925). Contributions to the physiology of gastric secretion Amer.J. Physiol., 74, 616
- IVY A.C., LIN T.M., IVY E.K. et KARVINEN E. (1956). Effect of histamine inhibitors on gastric secretion. Amer. J. Physiol. 186, (2), 239-244
- JALLING O. et JORPES J.E. (1947). On the biological assay of gastrin Acta. Physiol. Scand. 13, 231
- JANOWITZ H.D. et HOLLANDER F. (1956). Effect of atropine on histamine stimulated gastric secretion in the dog. Amer. J. Physiol. 186 (3), 373
- HOLLANDER F. (1957) . Inhibition of histamine stimulated secretion by tropical application of antihistaminique to the canine mucosa. Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 95, 320
- JONES T.W., DEVITO R.V., NYHUS L.M. et HARKINS H.N. (1957) . The effect of antroneurolysis upon antral function of the stomach. Surg. Gynec. Obst. 105, 687
- JORPES J.E., JALLING O., MUTT V. (1952). A méthode for the preparation of gastrin. Biochem. J., G.B., 52 (2) 327.
- KAY A.W. et FORREST A.P.M. (1957) The inhibitory action of a locally applied anti-histamine on the antral phase of gastric secretion in Dogs. Brit. J. Surg. 45, 293
- KEETON R.W., LUCKHARDT, A.B. et KOCH F. (1920). Gastrin studies . Amer. J. Physiol., 51, 469

- KOBAYASHI Y. et IVY A.C. (a) (1959). Histamine metabolizing activity of dog stomach and intestine. *Amer. J. Physiol.*, 195, 525
- KOBAYASHI Y. et IVY A.C. (b) (1959). Histamine metabolizing activity of the stomach and intestine of the rat. *Amer. J. Physiol.* 196, 835
- KOMAROV S.A. (1938) Gastrin. *Proc. Soc. Exp. Biol.* 38, 514
- KOMAROV S.A. (1942) Studies on gastrine. *Rev. Canad. Biol.*, I, 191
- KOSKOWSKI W. (1933) Les propriétés dynamiques du sang au cours de la digestion et leurs changements dans différentes conditions expérimentales. *J. Physiol. Path. Gen.*, 31, 697
- LANE A., IVY A. et IVY E.K. (1957) Response of the chronic gastric fistula rat to histamine. *Amer. J. Physiol.*, 190, 221
- LEE H.M. et JONES R.G. (1949). The histamine activity of some B. amino-thyl heterocyclic nitrogen compounds. *J. Pharmacol. Exp. Thérap.* 95, 71
- LIEBER O.S. (1956). Activité inhibitrice comparative de l'atropine et de deux parasympathicolytiques de synthèse sur la sécrétion gastrique post insulinique du Chien. *C.R. Soc. Biol. Paris*, Tome 150, 2032.
- LIEBER O.S. (1956). Activité inhibitrice comparative de l'atropine et de deux parasympathicolytiques de synthèse sur la sécrétion post histaminique du Chien. *C.R. Soc. Biol.*, 150, 2264
- LIEPINS K.W., IVY A.C. et SUZUKI R. (1958) Effect of certain histaminase inhibitors on gastric secretion. *Amer. J. Physiol.*, 195, 209
- LIM R.K.S., IVY A.C. et Mc CARTHY J.E. (1925) Contribution to the physiology of gastric secretion. I. Gastric secretion by local (mechanical et chemical) stimulation. *Quart. J. Exper. Physiol.*, 15, 13
- LIN T.M., IVY A.C., KARVINEN E. et IVY E.K. (1956) Effect of an histaminase inhibitor (aminoguanidine) on the gastric secretory response to exogenous histamine. *Amer. J. Physiol.*, 186 (2) 231
- LINDE S. (1950) Studies on the stimulation mechanism of gastric secretion. *Acta physiol. Scand.* 21, suppl. 74, 92

- LINDELL S.E. & WESTLING H. (1957) Enzymic oxidation of some substance related to histamin - Acta. Physiol. Scand. 39, 370
- LINDELL S.E. et WESTLING H. (1953) The histaminase activity of different organs in the guinea pig. Acta. Physiol. Scand. Vol. 30 Suppl. III, 202
- MAC INTOSH F.C. (1938) Histamine as a normal stimulant of gastric secretion Quart. J. Exp. Physiol. 28, 87
- MANRIQUE J., PARADES R., ARABEHETY J. (1958) Effect of amphenone on gastric secretory activity. Amer. J. Physiol., 195 (2) 221
- MITCHELL R.G. et CODE C.F. (1954) Effect of diet. on urinary excretion of histamine. J. apply. physiol. , 6, 387
- MONGAR J.L. et SCHILD (1952) A comparaison of the effects of anaphylactic choc and of chemical histamine releasers. J. Physiol. Lond. II8, 461
- MUNCH P., RONNOW G. et UVNAS B. (1944) Further studies on the gastric secretory excitant from the pyloric mucosa. Acta Physiol. Scand. 7, 289
- OBRINK K.J. (1948) Studies on the kinetics of the parietal secretion of the stomach. Acta. Physiol. Scand. I5, Suppl. 51
- PARROT J.L. et VASSEUR B. (1960) Etude critique du rôle physiologique de l'histamine dans la stimulation de la sécrétion gastrique. J. Physiol. Paris, 52, 185
- PETHEIN M. et SCHOFIELD B. (1959). Release of gastrin from the pyloric antrum following vagal stimulation by sham feeding in dogs. J. Physiol. , I45, 14 P
- POPIELSKI L. (1920) B. Imidazoläthylamin und die. Organextrakte. Pflüg Arch. ges. Physiol. I78, 214
- POPIELSKI L. (1929) Action de l'histamine sur la sécrétion gastrique de la Grenouille . C.R. Soc. Biol. 100, 295
- RAGGINS H., BENDITT E.P., GREENLEE H.B. et DRAGSTEDT L.R. (1958) Studies on the parenteral and tropical effect of antihistamine on the gastric secretion. Gastroenterology, 35, 1

- RILEY J.F. (1959). The Mast Cells Livingstone. Edinburgh et London
- RILEY J.F. et WEST G.B. (1955) Mast Cells and histamin in hog stomach.
J. Physiol. 130, 3P
- ROBERTSON C. et GROSSMANN M.I. (1952) Result. of a screening programm
for inhibitors of gastric acid secretion. Arch. Int. Pharmac.
91 , I
- ROBERTSON C. et GROSSMANN M.I. (1952) Inhibition of ~~histamine induced~~
gastric acid secretion by irrigation of antihistaminics into
gastric pouches in dogs. Arch. Int. Pharmac. 90, 223
- ROSE B. et BROWN J.S.L. (1940) The effect of adrenalectomy on the histamine
content of the tissues of the rat. Amer. J. Physiol. I, 131, 589
- ROSIERE C.E. et GROSSMANN M.I. (1951) An analog. of histamine that stimu-
lates gastric acid secretion without other actions of histamine.
Science , 113, 651.
- ROTHLIN et GUNDLACH (1920) Int. Cong. Physiol. Paris.
- SACKS J., IVY A.C., BURGESS, J.P. et VANDOLAH J.E. (1932) Histamine
as the hormone for gastric secretion. Amer. J. Physiol. , 101,
331,
- SCHAYER R.W. (1956). Formation and binding of histamine by rat tissues
in vitro. Amer. J. Physiol. 187, 63-65
- SCHAYER R.W. (1957) Histidine decarboxylase of rat stomach and other mam-
malien tissues. Amer. J. Physiol., 189, 553
- SCHAYER R.W. et IVY A.C. (1957) Evidence that histamine is a gastric secre-
tory hormon in the rat. Amer. J. Physiol. , 189, 369
- SCHAYER R.W. et IVY A.C. (1958) Release of C14 histamine from stomach
and intestine on feeding. Amr. J. Physiol. , 193, 400
- SCHAYER R.W., SMILEY R.L. et DAVIS J.K. (1955) Inhibition by cortisone
of the binding of new histamine tissues. Proc. Soc. Exp. Med.
87, 590
- SMITH A.N. (1953) Release of histamine by the histamine liberator compound
48/80 in cats J. Physiol. Lond. 121, 517

IX

- SMITH A.N. (1959) Répartition de l'histamine et sa libération dans les tissus gastriques d'origine humaine. Clin. Science. Lond. 18, 11, 533
- STAVRAKY G.W. -(1949). Fed. Proc. 8, 151
- TELFORD J.M. et WEST G.B. (1960) The effects of corticosteroids and related compounds on the histamine and 5 hydroxytryptamine content of rat tissues. Brit. J. pharmacol., 15, 532
- TELFORD J.M. et WEST G.B. (1961) The formation of histamin in the rat J. Pharmacol. 13, 75
- TRACH B., CODE C.F. et WANGENSTEEN O.H. (1944) Histamine in human gastric. Mucosa. Amer. J. Physiol. 141, 78
- UPDIKE, CODE, C.F., HALLENBECK G.A. (1958) Excretion of free histamine in urine during gastric secretion stimulated by humoral mechanism. Amer. J. Physiol. 195-197.
- UVNAS B. (1942) Part played by the pyloric region in the cephalic phase of gastric secretion. Acta physiol. Scand. 4 sup. 13
- UVNAS B. (1943) The gastric secretory excitant from the pyloric mucosa Acta physiol. Scand. 6, 97
- UVNAS B. (1943) Some chemical properties of gastric excitant from the pyloric mucosa. Acta physiol. Scand., 6, 117
- UVNAS B. (1945) The presence of a gastric secretory excitant in the human gastric and duodenal mucosa. Acta physiol. Scand. 10, 97
- UVNAS B. (1945) Further attempts to isolate a gastric secretory excitant from the mucosa figs. Acta. Physiol. Scand. 9, 296
- VALETTE G. et HUIDOBRO H. (1959) Action de l'hydrocortisone sur la sécrétion gastrique provoquée par l'histamine chez le rat. C.R. soc. biol. T. 153, 1496-1499
- WATON N.G. (1956) Studies on mammalian histidine decarboxylase. Brit. J. Pharmacol., II, 119
- WERLE (1956) Foundation Ciba Symposium London, Churchill Ltd.

WOOD (1950) Inhibition of experimental gastric secretion by histamine antagonists. Journ. Physiol. 111, 38 P

WOODWARD E.R. et SCHAPIRO H. (1958) Effect of local anesthetics on the isolated autrum of the stomach in dogs. Amer. J. Physiol. 192, 479

ZELLER E.A. (1938) Ueber die enzymatischenanbau von histamine und diaminen. Helv. Chim. Acta., 21, 880



**AGEMP
POLYCOPIE**

8, rue Dante
PARIS - V •

Téléphone : ODÉon 58-90